



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade
de aveiro

Investigação Clínica em Oncologia

Maria João Gordo de Jesus

Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em
Gestão da Investigação Clínica

Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a
Universidade NOVA de Lisboa (Faculdade de Ciências Médicas |
NOVA Medical School; Instituto Superior de Estatística e Gestão da
Informação/NOVA IMS — Information Management School; Escola
Nacional de Saúde Pública/NOVA National School of Public Health

Fevereiro de 2021



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade
de aveiro

Investigação Clínica em Oncologia

Maria João Gordo de Jesus

Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em
Gestão da Investigação Clínica

Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a
Universidade NOVA de Lisboa (Faculdade de Ciências Médicas |
NOVA Medical School; Instituto Superior de Estatística e Gestão da
Informação/NOVA IMS — Information Management School; Escola
Nacional de Saúde Pública/NOVA National School of Public Health

Orientadora: Prof.^a Doutora Maria Teresa Herdeiro, Professora
Auxiliar, Departamento de Ciências Médicas, Universidade de
Aveiro

Fevereiro de 2021

Índice

Agradecimentos.....	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv
1. Introdução.....	1
1.1. Instituição de Acolhimento – IPO-Porto.....	1
1.1.1. História da UIC do IPO-Porto	3
1.1.2. Estrutura e Organização	4
1.1.3. Recrutamento no IPO-Porto	7
1.2. Objetivos	9
1.2.1. Objetivos Primários	9
1.2.2. Objetivos Secundários	10
2. Investigação Clínica em Oncologia.....	11
2.1. Considerações gerais	11
2.2. Investigação Clínica em Populações Vulneráveis.....	13
2.3. Características da Investigação Clínica em Oncologia	13
2.4. Paradigma Global da Investigação Clínica em Oncologia.....	19
3. Atividades Realizadas	23
3.1. Áreas de conhecimento	23
3.1.1. Legislação.....	23
3.1.2. <i>Guidelines</i>	24
3.1.3. Questionários de Exequibilidade	25
3.1.4. Processo de Aprovação de um Ensaio Clínico	26
3.1.5. Sistemas de Classificação.....	27
3.1.5.1. Estadio do Cancro.....	27
3.1.5.2. Estadiamento de Ann Arbor.....	28
3.1.5.3. <i>International Prognostic Score System</i>	29
3.1.5.4. Sistema de Estadiamento Internacional	30
3.1.5.5. <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>	30
3.1.5.6. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>	32
3.2. Atividades Específicas.....	33
3.2.1. Boas Práticas Clínicas	33
3.2.2. Coordenação de Ensaios Clínicos.....	34
3.2.3. Início de um Ensaio Clínico	36

3.2.3.1.	Documentos e Avaliações	36
3.2.3.2.	Reuniões de Investigadores	37
3.2.3.3.	<i>Site Initiation Visit</i>	38
3.2.4.	Condução de um Ensaio Clínico.....	39
3.2.4.1.	Recrutamento.....	39
3.2.4.2.	<i>Screening</i>	40
3.2.4.3.	Randomização e Atribuição de medicação	41
3.2.4.4.	Visitas do Estudo - <i>Flowchart</i>	42
3.2.4.5.	Visitas de Monitorização.....	47
3.2.5.	Conclusão de um Ensaio Clínico.....	48
3.2.5.1.	Visita de Encerramento	48
3.2.5.2.	Arquivo de Documentos	48
	Discussão	51
	Conclusão.....	57
	Referências.....	59
	Anexos	62
	Anexo A – Declaração da Instituição	62
	Anexo B – Parecer da Orientadora	63
	Anexo C – Certificado de Boas Práticas Clínicas	64

Agradecimentos

À Universidade Nova de Lisboa e à Professora Nélia Gouveia, Coordenadora da 1ª edição do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica, por terem apostado nesta formação.

À Professora Maria Teresa Herdeiro, orientadora do meu estágio curricular, por toda a disponibilidade e dedicação, por ter tornado possível o meu estágio no IPO-Porto e pela orientação e revisão científica deste relatório.

Ao Professor Doutor Rui Henrique, Presidente do Conselho de Administração do IPO-Porto pela oportunidade de estágio nesta instituição.

Ao Dr. José Dinis, Coordenador da Unidade de Investigação Clínica, pela orientação e acolhimento no local de estágio.

À Dra. Inês Carvalho, Gestora Operacional e Coordenadora de Ensaios Clínicos da UIC e também tutora prática do meu estágio curricular, pelo acolhimento, acompanhamento, carinho, partilha de conhecimento e experiência e por todo o apoio prestado durante e após o fim do estágio.

A toda a equipa da UIC, pela excelente receção, boa disposição, apoio e disponibilidade ao longo do período de estágio e pela partilha de conhecimento e experiência.

Aos meus amigos, aqueles que estão comigo desde sempre e aqueles que fizeram parte do meu percurso académico, por todo o apoio e amizade e por terem tornado esta experiência inesquecível.

Ao meu namorado, por todo o amor, apoio, por estar sempre do meu lado e pela força que me transmite.

À minha família, em especial à minha avó pela preocupação constante, por toda a ajuda e por todo o carinho e ao meu irmão por todo o apoio e orgulho que demonstra em mim.

Aos meus pais, por serem um exemplo de vida, por todos os valores que me transmitiram, por me ensinarem a lutar pelos meus objetivos e a nunca desistir, por demonstrarem o orgulho que sentem por mim, por todo o apoio, por tudo o que me proporcionaram e por todo o amor que me dão. Sem eles, nada disto seria possível.

Resumo

Este relatório descreve as atividades que tive oportunidade de desempenhar e os conhecimentos adquiridos no estágio curricular em Coordenação de Ensaios Clínicos na Unidade de Investigação Clínica (UIC) do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E., no âmbito das atividades curriculares do segundo ano do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica da Universidade Nova de Lisboa em parceria com a Universidade de Aveiro.

O estágio decorreu entre 10 de fevereiro de 2020 e 28 de agosto de 2020, com uma interrupção de cerca de três meses, devido à pandemia de COVID-19 e teve como principal objetivo aplicar os conhecimentos obtidos ao longo da minha formação académica e adquirir experiência na coordenação de ensaios clínicos.

Neste documento é apresentada uma revisão bibliográfica acerca da investigação clínica em oncologia e do seu paradigma global, nomeadamente em Portugal, com principal ênfase nas tendências atuais, na evolução aos longo dos anos e nas perspetivas no futuro. São também destacadas as especificidades das populações especiais e vulneráveis, particularmente doentes oncológicos, enquadradas no âmbito deste estágio.

As atividades realizadas na UIC foram essencialmente na Clínica de Patologia da Onco-Hematologia, tendo também realizado algumas atividades, ainda que muito diminutas, na Clínica da Pediatria e do Pulmão. Estas atividades incluíram randomização de doentes, preparação e acompanhamento de visitas de estudo, entrada de dados e resolução de questões, gestão e organização de documentos, acompanhamento nas visitas de monitorização, entre outras.

Este estágio foi bastante enriquecedor, permitiu-me adquirir competências e aptidões tanto ao nível profissional como pessoal, assim como a enfrentar, gerir e ultrapassar situações inesperadas e trouxe-me uma maior motivação para enveredar por uma carreira profissional na área da investigação clínica.

Palavras-chave: Coordenação de Ensaios Clínicos, Investigação Clínica, UIC, IPO-Porto, Oncologia

Abstract

This report describes the activities that I had the opportunity to perform and the knowledge acquired in the curricular internship in Clinical Trials Coordination at the Clinical Research Unit – Unidade de Investigação Clínica (UIC) – of the Portuguese Institute of Oncology of Porto Francisco Gentil, EPE, within the scope of the curricular activities of the second year of the Master in Clinical Research Management at Universidade Nova de Lisboa in partnership with the University of Aveiro.

The internship took place between February 10, 2020 and August 28, 2020, with an interruption of about three months, due to the COVID-19 pandemic and its main objective was to apply the knowledge obtained throughout my academic training and gain experience in coordinating clinical trials.

In this document, a bibliographic review about clinical research in oncology and its global paradigm is presented, namely in Portugal, with the main emphasis on current trends, evolution over the years and perspectives in the future. Also highlighted are the specificities of special and vulnerable populations, particularly cancer patients, within the scope of this internship.

The activities carried out at the UIC were essentially at the Onco-Hematology Pathology Clinic, having also carried out some activities, albeit very small, at the Pediatrics and Lung Clinic. These activities included randomization of patients, preparation and monitoring of study visits, data entry and resolution of queries, management and organization of documents, follow up of monitoring visits, among others.

This internship was very enriching, it allowed me to acquire competences and skills both at a professional and personal level, as well as to face, manage and overcome unexpected situations and brought me a greater motivation to embark on a professional career in the area of clinical research.

Keywords: Coordination of Clinical Trials, Clinical Research, UIC, IPO-Porto, Oncology

Lista de Figuras

Figura 1 - Organograma do CI-IPOP	2
Figura 2 - Evolução da Unidade de Investigação Clínica	3
Figura 3 - Taxa de recrutamento do IPO-Porto entre 2016 e 2019.....	8
Figura 4 - Ensaio Clínico submetido em Portugal em 2019 por Classificação ATC de Medicamentos Experimentais.....	12
Figura 5 - Número de Ensaio Clínico em Oncologia entre 2010 e 2018.....	19
Figura 6 - Nº de novas substâncias ativas aprovadas por indicação oncológica.....	20
Figura 7 - Circuito dos doentes em Ensaio Clínico no IPO-Porto.....	44

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Endpoints em Ensaios Clínicos Oncológicos.....	17
Tabela 2 - Estadiamento de Ann Arbor.....	28
Tabela 3 - Classificação IPSS-R	29
Tabela 4 - Sistema de Estadiamento Internacional	30
Tabela 5 - Escala ECOG Performance Status	31
Tabela 6 - Escala Karnofsky Performance Status	31
Tabela 7 - Descrição dos graus dos Eventos Adversos	33
Tabela 8 - Número de ensaios nos quais participei de acordo com as clínicas de patologia e com as fases.....	34
Tabela 9 - Atividades desenvolvidas nos diferentes Ensaios Clínicos	35

Lista de Acrónimos

AE	Adverse Event
BPC	Boas Práticas Clínicas
CA	Conselho de Administração
CH-POP	Centro de Investigação do IPO-Porto
CNPD	Comissão Nacional de Proteção de Dados
COV	Closeout Visit
CRA	Clinical Research Associate
CRF	Case Report Form
CTA	Clinical Trials Assistant
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	Curriculum Vitae
DBL	Data Base Lock
EC	Ensaio Clínico
ECG	Eletrocardiograma
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
e-CRF	electronic Case Report Form
FCI	Formulário de Consentimento Informado
FCT	Fundação para a Ciência e Tecnologia
FD	Financial Disclosure
ICH	Internacional Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IP	Investigador Principal
IPO-Porto	Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E.
ISF	Investigator Study File
IWRS	Iterative Web Response System
KPS	Karnofsky Performance Status
QoL	Quality of Life
MCDT	Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica
MEGIC	Mestrado em Gestão da Investigação Clínica
RCT	Randomized Clinical Trials

RON	Registo Oncológico Nacional
SAE	Serious Adverse Event
SF	Screening Failure
SIV	Site Initiation Visit
SOP	Standard Operating Procedure
UIC	Unidade de Investigação Clínica

1. Introdução

Este relatório surge no âmbito do estágio curricular que integra o Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa em parceria com a Universidade de Aveiro e visa apresentar a instituição de acolhimento, as tarefas realizadas durante o período de estágio e abordar o Estado da Arte da Investigação Clínica em Oncologia.

O estágio teve início no dia 10 de fevereiro de 2020 e fim a 28 de agosto de 2020, com uma interrupção de cerca de três meses devido à pandemia de COVID-19 que resultou na suspensão do meu estágio até terem sido reunidas as condições para poder retomar. O estágio teve lugar na Unidade de Investigação Clínica (UIC) do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E (IPO-Porto) e enquadrou-se na área da coordenação de ensaios clínicos.

Este relatório está dividido essencialmente em quatro partes. Primeiramente será feita uma caracterização da UIC relativamente à sua história, estrutura e organização, assim como o seu potencial de recrutamento. Seguidamente, serão apresentados os objetivos que defini para este estágio e que serão seguidos pela abordagem ao tema da Investigação Clínica em Oncologia, a sua evolução nesta área e o seu rumo. Posteriormente serão descritas as atividades realizadas durante o estágio. Este relatório termina com uma discussão acerca da relevância deste estágio, as dificuldades encontradas e o balanço da experiência e, por fim, as conclusões finais.

1.1. Instituição de Acolhimento – IPO-Porto

O Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO-Porto), fundado em 1974 pelo Professor Francisco Gentil, especialista em oncologia e pioneiro na luta contra o cancro em Portugal, é uma instituição hospitalar portuguesa focada nas doenças oncológicas [1]. Esta instituição tem como principal missão a prestação de cuidados de saúde direcionados para o doente, assim como a prevenção, investigação e formação de recursos humanos na área da oncologia, de modo a obter níveis de alta qualidade [2].

Sendo a investigação uma dimensão fundamental para o IPO-Porto, foi constituído, em 2003, o Centro de Investigação do IPO-Porto (CI-IPOP) (Figura 1). É uma unidade de investigação reconhecida pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) desde 2004 e é formada pela Unidade de Investigação Clínica, onde foi inserido o meu estágio, e por cinco grupos de investigação: Grupo de Física Médica, Radiobiologia e Proteção Radiológica, Grupo de Patologia e Terapêutica Experimental, Grupo de Oncologia Molecular e Patologia Viral, Grupo de Epigenética e Biologia do Cancro e Grupo de Oncogenética [3].

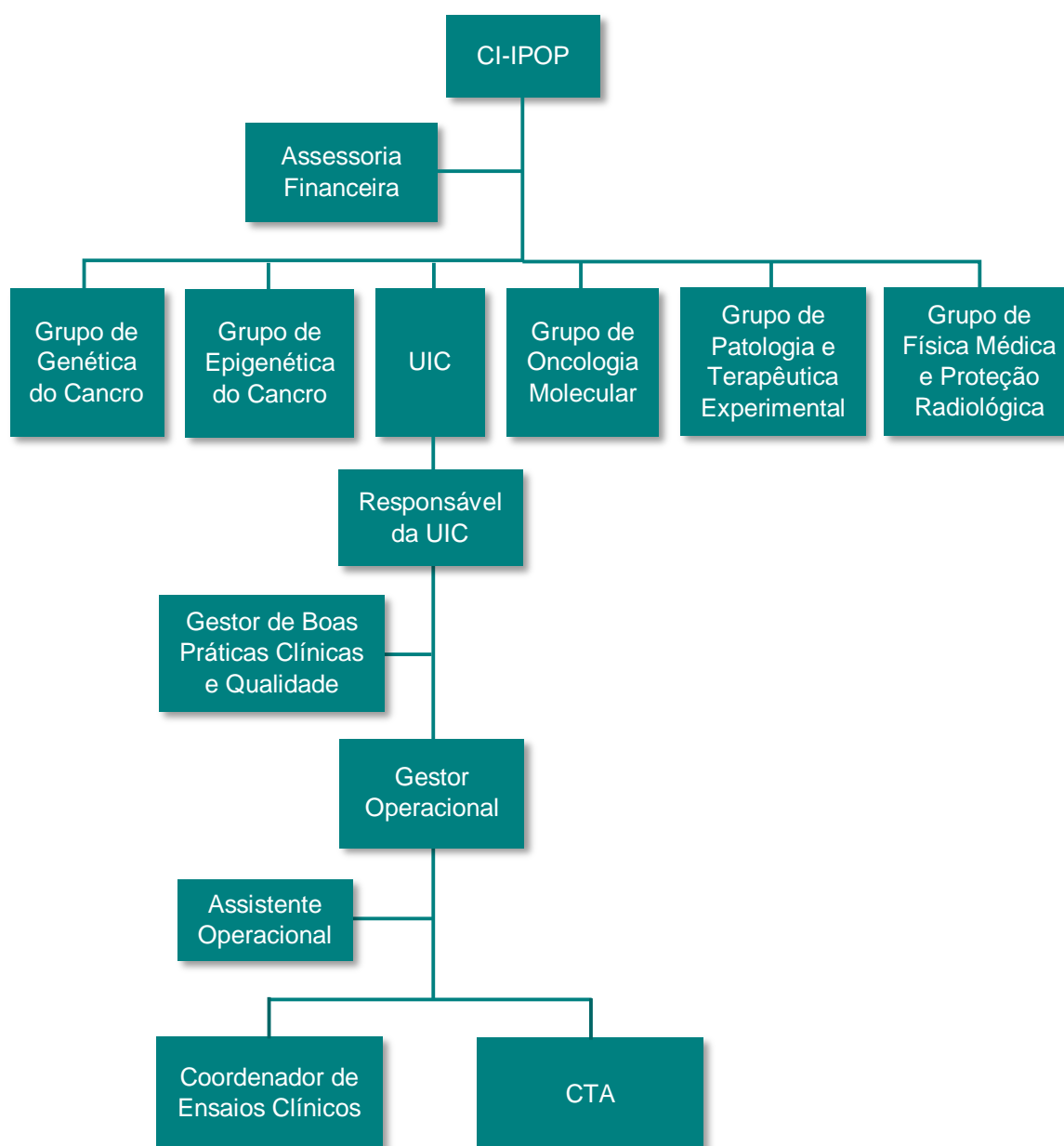


Figura 1 - Organograma do CI-IPOP (adaptado de [4] e [5])

1.1.1. História da UIC do IPO-Porto

A UIC foi criada em 2006 e é coordenada pelo Dr. José Dinis. Esta unidade surgiu com os principais objetivos de atrair os melhores ensaios clínicos a nível internacional, apoiar na sua execução, zelar pelo cumprimento dos protocolos e procedimentos e promover o envolvimento dos profissionais da instituição [6].

Ao longo dos anos, sofreu uma enorme evolução ao nível das instalações, recursos humanos, número de ensaios clínicos e doentes recrutados, fruto do trabalho desenvolvido por uma equipa extremamente empenhada (Figura 2).



Figura 2 - Evolução da Unidade de Investigação Clínica

Quando a UIC surgiu, era composta apenas por duas coordenadoras de ensaios clínicos. Em 2007 era constituída por quatro coordenadores, sendo que em 2008 foi contratada uma auxiliar, passando a ter duas em 2009. Ainda neste ano, de forma estratégica, destacou-se um coordenador para cada Clínica de Patologia. Nos anos de 2011 e 2012, a unidade era composta por cinco coordenadores, surgiu o gestor da qualidade e foi criada uma sala para a gestão financeira, composta por um gestor financeiro. Em 2013 surgiu o primeiro CTA (*Clinical Trials Assistant*), com a função de dar apoio aos coordenadores, que passavam a ser seis nesta altura. Ao longo dos anos, o número de ensaios clínicos foi aumentando progressivamente e houve necessidade de aumentar o número de CTAs para quatro. A 26 de novembro de 2016 foram inauguradas as instalações atuais da UIC, que era nesta

fase composta por seis coordenadores, quatro CTAs, dois gestores financeiros, uma gestora da qualidade e duas auxiliares. Em 2017, o número de coordenadores aumentou para sete e, no ano de 2019 foi criada a Unidade de Fase Precoce com dois coordenadores [5].

Atualmente, a UIC é um centro de referência para a realização de Ensaio Clínicos em Portugal nas diversas patologias oncológicas e prevê-se um crescimento contínuo no futuro [6].

1.1.2. Estrutura e Organização

O centro de ensaio é o local onde é realizado o Ensaio Clínico (EC) e é onde ocorre a ação principal relativa ao estudo. É aqui que as informações relativas ao ensaio clínico são registadas, processadas, tratadas e conservadas, de forma a permitir a comunicação, interpretação e verificação rigorosas dos dados e resultados inerentes, protegendo sempre a confidencialidade dos mesmos [7]. Para cumprir com todos os requisitos exigidos num ensaio clínico, é crucial que exista uma equipa qualificada e extremamente dedicada no centro de ensaio.

No IPO-Porto, a UIC tem uma equipa bastante diversificada em termos de formações académicas, mas muito competente no que diz respeito ao apoio dado à realização dos ensaios clínicos dos departamentos clínicos desta instituição. Estes departamentos atribuem uma equipa de investigação para um determinado EC, na medida em que são responsáveis por alocar o Investigador Principal (IP), os Co-Investigadores e os Enfermeiros do estudo. A equipa de investigação deve ser constituída por um IP, um ou mais co-investigadores, enfermeiros do estudo, farmacêuticos, um coordenador de ensaios clínicos e um CTA, bem como outros elementos de outros serviços necessários à execução do ensaio clínico. A UIC deve assegurar-se que a equipa de investigação está devidamente definida [4]. Os membros da equipa e as respetivas funções estão descritas no Regulamento Interno da Unidade de Investigação Clínica [4] e encontram-se abaixo:

- **Equipa de Investigação**

- Investigador Principal: emite um parecer sobre o ensaio clínico proposto; define a equipa do estudo e delega as funções de cada um dos elementos da equipa; colabora na avaliação e revisão o protocolo financeiro; coopera nos processos de submissão e aprovação; cumpre com o protocolo e os regulamentos; informa o participante e obtém o Formulário de Consentimento Informado (FCI); regista e notifica os Eventos Adversos – *Adverse Events* (AE); assegura os registos clínicos dos participantes e garante a confidencialidade e a assistência médica dos participantes durante e após a conclusão do EC. É, em última análise, o responsável por tudo o que acontece no decorrer do estudo.

- Co-Investigador: tem as mesmas funções que o IP no que diz respeito aos aspetos relacionados com a condução do EC. Ademais, tem o dever de informar o IP/Coordenador do EC caso exista uma situação de não-conformidade.

- Enfermeiro do Estudo: executa todos os procedimentos de enfermagem do EC definidos no protocolo, tais como: avaliar e registar os sinais vitais e dados clínicos; administrar o(s) medicamento(s) do estudo; informar o investigador caso existam situações de não-conformidade; recolher, processar e enviar amostras biológicas de acordo com o protocolo e verificar se os questionários estão completos.

- Farmacêutico: executa todos os procedimentos farmacêuticos definidos no protocolo, tais como preparar a medicação do estudo; explicar as instruções ao participante; fazer a contabilização e devolução do medicamento.

- **UIC**

- Responsável da UIC: representa o IPO-Porto externamente e assiste tecnicamente o Conselho de Administração (CA) na área dos ensaios clínicos; propõe o Plano de Atividades da UIC e submete o respetivo relatório; assegura a comunicação com os diversos departamentos e serviços do IPO-Porto envolvidos nos ensaios clínicos; avalia a exequibilidade operacional e científica dos ensaios clínicos; aprova as propostas financeiras e avalia as necessidades educacionais dos elementos da equipa e o desempenho dos colaboradores da UIC.

- Gestor de Boas Práticas Clínicas e Qualidade: propõe, desenvolve e mantém o Sistema de Boas Práticas Clínicas (BPC); recebe e encaminha os questionários de

exequibilidade; prepara, submete e acompanha o “Dossiê de Pedido de Aprovação para a Realização de um Ensaio Clínico no IPOP FG”; revê periodicamente os registos dos procedimentos de ECs e informa o Assessor Financeiro, permitindo a sua faturação ao promotor; participa na equipa de apoio às auditorias externas e inspeções e mantém os registos dos documentos de qualidade necessários à condução dos ensaios clínicos, em coordenação com os diversos departamentos e serviços do IPO-Porto; propõe ao CA o Plano Anual e executa Auditorias Internas.

- Gestor Operacional: gere as atividades diárias da UIC e coordena as atividades de cada elemento da UIC; participa na avaliação do desempenho dos colaboradores.

- Coordenador de Ensaaios Clínicos: coordena os ensaios clínicos, dando apoio à equipa do EC em todas as atividades relacionadas com a preparação e organização dos procedimentos e documentação; agenda e prepara as visitas dos participantes; agenda, prepara e acompanha as visitas de monitorização; participa nas reuniões de investigadores e nas Visitas de Início; assegura que a equipa do EC cumpre as BPC e o protocolo do estudo; informa o Gestor Operacional dos desvios ao protocolo; prepara e dá apoio à equipa na realização de auditorias internas, externas e inspeções; coordena, com entidades externas ao IPO-Porto, a condução de exames complementares de diagnóstico, necessários pelos protocolos dos ECs; gere reclamações, conflitos e desvios ao protocolo e notifica o promotor; revê os registos clínicos dos participantes; assegura que a informação necessária para completar o *Case Report Form* (CRF) está completa e atualizada e completa os CRFs de acordo com os prazos estabelecidos; apoia os investigadores na notificação de *Serious Adverse Events* (SAEs) ao promotor e na resolução das *queries*; mantém o registo dos procedimentos do EC atualizado; atualiza a informação acerca de cada estado do EC e notifica o estado do EC internamente e ao promotor.

- Clinical Trials Assistant (CTA): fornece assistência ao Coordenador do EC nas suas atividades, nomeadamente no arquivo de documentos e na sua atualização; planeia e marca o transporte, visitas e exames dos participantes; processa as despesas dos participantes e prepara o seu reembolso; participa nas Visitas de

Início e apoia no preenchimento dos Questionários de Qualidade de Vida pelo participante.

- Assistente Operacional: apoia a UIC em todas as atividades relacionadas com os ensaios clínicos, nomeadamente na preparação e distribuição interna da documentação e material dos ECs; expede o material necessário para o exterior; gere os registos clínicos dos participantes; apoia na preparação das Salas de Monitorização; controla e assegura a disponibilidade do material necessário ao funcionamento da UIC e recebe os elementos externos ao IPO-Porto.

Na UIC cada Coordenador de EC tem uma Clínica de Patologia atribuída. As Clínicas de Patologia que têm um coordenador específico são: Onco-Hematologia (três coordenadores e um CTA); Mama (dois coordenadores e um CTA); Urologia, Ginecologia e Pulmão (um coordenador e um CTA); Pediatria (um dos coordenadores e o CTA da Onco-Hematologia) e Digestivos, Cabeça e Pescoço e Pele (um coordenador e um CTA).

A UIC é composta por dez gabinetes, uma sala de reuniões e seis salas de monitorização. Devido às questões de confidencialidade associadas à condução dos ensaios clínicos, as instalações da UIC são de acesso controlado. Apenas os membros da UIC têm acesso permanente às instalações através de um cartão. Os membros das equipas de ensaios clínicos têm acesso temporário às instalações da UIC, assim como os elementos externos ao IPO-Porto. Os monitores têm as suas salas próprias para realizarem as visitas de monitorização que são à parte da UIC e têm os seus próprios acessos aos processos clínicos eletrónicos dos doentes, que são individuais e intransmissíveis.

1.1.3. Recrutamento no IPO-Porto

O recrutamento de participantes para um ensaio clínico é um dos aspetos mais desafiantes da condução do mesmo e, geralmente, a pressão para ser recrutado um número adequado de participantes no menor tempo possível é bastante elevada [8].

Uma vez que a UIC mudou as suas instalações para as atuais em 2016, decidiu-se apresentar a taxa de recrutamento no IPO-Porto desde 2016 a 2019 (Figura 3).



Figura 3 - Taxa de recrutamento do IPO-Porto entre 2016 e 2019 (adaptado de [9])

Pela análise do gráfico, verifica-se que, em 2016, 48% dos participantes recrutados foram randomizados. Isto significa que 52% dos participantes recrutados foram *screening failures* (não cumpriram com todos os critérios de inclusão e/ou verificavam um ou mais critérios de exclusão). Em 2017, a percentagem de doentes randomizados versus recrutados, manteve-se constante apesar do aumento do número de doentes recrutados, uma vez que um maior número de doentes foi randomizado. De 2017 para 2018 houve uma diminuição do recrutamento de doentes, mas um aumento de doentes randomizados, o que se reflete num aumento significativo da percentagem de doentes randomizados versus recrutados relativamente a 2017. Como podemos verificar, 2018 foi o ano que teve mais doentes inseridos em ensaios clínicos no IPO-Porto. Em 2019 houve a maior diminuição destes quatro anos tanto a nível de doentes recrutados como randomizados.

É de realçar que o número de doentes que são *screening failure* não depende do centro de ensaio. No período de *screening* os participantes realizam as análises e exames necessários, mas os resultados dos mesmos podem não ser compatíveis com os critérios de elegibilidade do estudo, o que os impede de serem randomizados.

Os valores de 2020 não são apresentados, uma vez que o estágio terminou em agosto, mas espera-se que neste ano haja um decréscimo tanto no número de participantes recrutados, como no número de participantes randomizados, uma vez que de 17 de março a 04 de maio de 2020 o recrutamento esteve suspenso no IPO-Porto devido à pandemia de COVID-19.

No geral, é possível constatar que o IPO-Porto tem um grande potencial de recrutamento e que os investigadores e equipa da UIC estão bastante sensibilizados para a inclusão de doentes em ensaios clínicos, depositando bastante esforço e dedicação para esse efeito.

1.2. Objetivos

Nesta secção são apresentados os objetivos na UIC, como estagiária. Durante a minha Licenciatura em Farmácia Biomédica e o meu Mestrado em Gestão da Investigação Clínica, adquiri ferramentas de aprendizagem e conhecimentos que, juntamente com as minhas expectativas em relação ao trabalho de um coordenador de ensaios clínicos, me permitiram estabelecer objetivos primários e secundários para o meu estágio.

Os objetivos primários representam os aspetos que eu julgo serem essenciais para adquirir uma experiência adequada e considerar que tenho as competências necessárias para ser uma profissional de investigação clínica. Os objetivos secundários exibem aspetos específicos que eu gostaria de desenvolver ou ter conhecimento, no contexto de um centro de investigação clínica.

1.2.1. Objetivos Primários

- Consolidar e aplicar os conhecimentos adquiridos na Licenciatura e no Mestrado;
- Desenvolver competências e ganhar experiência na coordenação de estudos;
- Adquirir conhecimento, familiarizar-me com os termos e ter uma melhor perspetiva da investigação clínica em oncologia;

- Ter a percepção de como funciona o ambiente de trabalho no contexto dos Ensaio Clínicos;
- Compreender o funcionamento de um centro de investigação clínica.

1.2.2. Objetivos Secundários

- Participar e adquirir autonomia na realização das atividades diárias de um Coordenador de EC;
- Compreender e participar em todas as fases de um ensaio clínico em oncologia;
- Aprofundar a minha compreensão em protocolos de investigação clínica em oncologia;
- Compreender o fluxo de comunicação num centro de investigação clínica;
- Ter conhecimento do circuito dos participantes dos ensaios clínicos no IPO-Porto;
- Adquirir o conhecimento e a autonomia necessários para completar CRFs;
- Compreender o papel de cada membro de uma equipa de investigação e a sua relevância num centro de investigação clínica;
- Compreender a preparação e condução de uma auditoria;
- Contribuir para a melhoria da investigação clínica na UIC.

2. Investigação Clínica em Oncologia

Esta secção apresenta uma visão geral do estado e das particularidades da Investigação Clínica em Oncologia, uma vez que foi a área na qual se enquadrou o meu estágio e que está em constante evolução.

2.1. Considerações gerais

O principal objetivo da investigação clínica é compreender as causas, o desenvolvimento e os efeitos de uma determinada doença e consequentemente melhorar intervenções preventivas, de diagnóstico e terapêuticas [10].

O cancro é a segunda principal causa de morte em todo o mundo, tendo sido estimado um número de 9.6 milhões de mortes em 2018 devido a esta doença [11] e uma vez que o número de cancros diagnosticados a nível mundial tem apresentado uma incidência crescente, a investigação clínica em oncologia constitui uma área cada vez mais essencial [12], em busca de diagnósticos mais precoces e terapias inovadoras.

Assim como noutro tipo de tratamentos, a eficácia e a segurança dos medicamentos em estudo requerem provas científicas sólidas. A prova de eficácia de uma intervenção terapêutica deve, segundo [12], “basear-se em estudos experimentais com metodologias rigorosas, permitindo o estabelecimento de uma relação causal entre a exposição e o resultado, definida por medidas de associação específicas. A metodologia cientificamente indicada para estes estudos é o ensaio clínico randomizado e controlado - *Randomized Clinical Trials* (RCT)”.

A realização de ensaios clínicos proporciona um enorme conjunto de benefícios económicos para qualquer país, mas principalmente, para os doentes, que são o principal foco da investigação clínica, nomeadamente: o acesso precoce e gratuito a novos medicamentos promissores; o benefício para futuros doentes, uma vez que através da investigação é possível atingir um maior nível de conhecimento para que, no futuro, sejam desenvolvidos novos tratamentos inovadores; melhoria dos cuidados assistenciais, uma vez que os ensaios clínicos se regem por elevados

padrões de rigor e qualidade; e potencial para aumentar a qualidade e/ou o tempo de vida dos doentes [13].

Sendo uma das áreas de maior interesse, a maioria dos ensaios submetidos e realizados a nível global são na área da oncologia. Em 2019, em Portugal, foram submetidos para aprovação 142 ensaios clínicos, 53 dos quais envolviam medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores (Figura 4). Esta tendência tem-se mantido ao longo dos últimos anos [14], o que revela a grande aposta na investigação e desenvolvimento na área das doenças oncológicas.

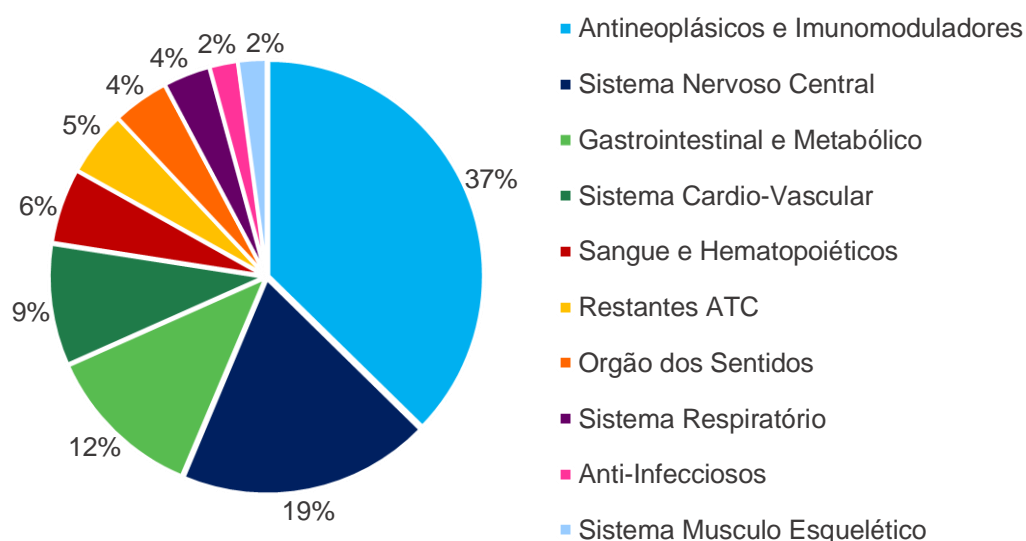


Figura 4 - Ensaio Clínicos submetidos em Portugal em 2019 por Classificação ATC de Medicamentos Experimentais (adaptado de [14])

Em Portugal, a 1 de janeiro de 2018 entrou em vigor o diploma legal que regula o Registo Oncológico Nacional (RON) [15][16], com o objetivo de melhorar o tratamento de tumores em Portugal. Segundo [13], “o RON é um registo centralizado com a finalidade de recolher e analisar os dados de todos os doentes oncológicos diagnosticados e/ou tratados em Portugal e pretende melhorar o tratamento de tumores através da obtenção de informação acerca dos tipos de neoplasias existentes, em que locais, que populações de risco, qual a efetividade dos rastreios, qual o impacto dos novos fármacos e que abordagem possui melhores resultados para cada tipo de neoplasia.”

2.2. Investigação Clínica em Populações Vulneráveis

Os doentes oncológicos são tendencialmente mais vulneráveis devido a diversos fatores, como o facto de serem portadores de doenças que os afetam tanto física como psicologicamente.

A investigação clínica nestes grupos mais vulneráveis só é justificada se for de encontro às necessidades de saúde destes grupos e se não puder de todo ser conduzida em grupos que não sejam vulneráveis. Adicionalmente, estes grupos devem beneficiar diretamente do conhecimento, práticas ou intervenções que resultem da investigação [10]. Populações vulneráveis podem incluir: grávidas, prisioneiros, crianças, idosos e pessoas desfavorecidas económica e educacionalmente que podem ser suscetíveis à coerção [17].

A população geriátrica tem frequentemente comorbilidades associadas e terapias concomitantes que aumentam o risco de interações entre os medicamentos [18]. Adicionalmente deve ser tida em conta a metabolização hepática e a eliminação renal, uma vez que se encontram mais fragilizados em termos da farmacocinética e, por vezes, da farmacodinâmica.

A investigação clínica na população pediátrica requer diversas considerações mas é muito importante, uma vez que assegura que estes doentes têm acesso a medicamentos apropriados para as suas idades e características fisiológicas [19].

As populações vulneráveis podem participar em ensaios clínicos mas, para além de necessitarem de especial atenção, existem considerações éticas muito específicas [20].

2.3. Características da Investigação Clínica em Oncologia

Os ensaios clínicos em oncologia são desenhados para testar novas maneiras de tratar o cancro, descobrir e diagnosticar o cancro, preveni-lo e gerir os seus sintomas e efeitos adversos inerentes ao seu tratamento [21].

Este tipo de ensaios clínicos tem algumas particularidades na maneira como funcionam comparativamente com os ensaios clínicos noutras áreas terapêuticas.

Para auxiliar os médicos oncologistas aquando do diagnóstico de cancro, é necessária uma classificação para tumores malignos, que permita uniformizar o registo, ter conhecimento da extensão e do tamanho do tumor, para que seja possível realizar um tratamento mais adequado. Este sistema internacional de classificação, conhecido como TNM (T refere-se ao tamanho do tumor; N refere-se à sua disseminação para gânglios linfáticos próximo do local onde estava o tumor; e M refere-se à existência ou não de metástases) é utilizado para tumores sólidos e permite a uniformização de todo o processo [22]. Para linfomas Hodgkin e não-Hodgkin é utilizado o estadiamento Ann Arbon que está dividido em quatro estadios, em numeração romana de I a IV e a classificação depende da localização do linfoma, da quantidade de grupos de gânglios linfáticos afetados e da sua extensão para outras zonas do organismo [23].

A complexidade dos ensaios clínicos realizados em oncologia passa por, por vezes, os sintomas da doença serem indistinguíveis das reações ao medicamento (fadiga, perda de peso, sintomas gastrointestinais e mielossupressão), assim como pode ser impossível determinar a contribuição da toxicidade de diferentes agentes quando é dada uma terapia em combinação, uma vez que a terapia do cancro raramente é feita em monoterapia, mas sim em combinação de fármacos [24].

Em todos os ensaios clínicos, mas especialmente quando se tratam de patologias do foro oncológico, é fundamental que exista uma identificação apropriada da população alvo para uma avaliação mais robusta da relação benefício-risco do medicamento do estudo. Isto torna-se possível através da utilização de biomarcadores tumorais, que devem ser capazes de medir e avaliar objetivamente um processo biológico normal, um processo patológico, ou a resposta farmacológica a uma determinada intervenção, dependendo da sua finalidade [24]. As medicinas de precisão têm cada vez mais impacto no tratamento de doenças oncológicas, através da estratificação dos doentes em grupos específicos com maior probabilidade de responder ao tratamento. Atualmente, os biomarcadores estão presentes em 39% dos ensaios clínicos oncológicos a nível global, enquanto que em 2010 estavam presentes em cerca de 25%, o que reflete que a medicina de precisão é cada vez mais comum [25].

Relativamente à segurança no contexto oncológico, a causalidade de uma reação adversa em relação ao medicamento do estudo é frequentemente difícil de alcançar, devido à sobreposição de sintomas inerentes à doença e à toxicidade das terapias anticancerígenas. Esta questão é particularmente desafiante no que diz respeito à compreensão do perfil de segurança de produtos anticancerígenos. A tolerabilidade de um medicamento é muitas vezes definida como o grau em que os eventos adversos são aceitáveis para um participante. Em oncologia, as reações adversas mais frequentes são diarreia, mucosite, erupção cutânea e neuropatia. Este tipo de reações pode dificultar a possibilidade de fornecer o medicamento na dose e posologia pretendida.

Nas diferenças do ponto de vista económico, o aparecimento de novas opções terapêuticas e o consequente aumento do número de cancros a ser tratado, resulta num aumento dos gastos em investigação e desenvolvimento. As novas terapias oncológicas são geralmente muito dispendiosas, o que é justificado pelo facto de que muitos dos tratamentos são dirigidos a subpopulações mais pequenas e focadas, a sua produção exige equipamentos e tecnologias inovadores e resultam em benefícios clínicos significativos [25].

Como referido anteriormente, os RCTs têm como principal objetivo definir benefícios e riscos terapêuticos através de comparações de intervenções. Isto é conseguido através das avaliações das respostas de indicadores/resultados (*outcomes* ou *endpoints*) através dos quais os grupos são comparados. Os *endpoints* podem ser classificados como primários e secundários, sendo os primários os mais importantes [12]. A escolha do *endpoint* primário deve ser orientada pela toxicidade relativa da terapia experimental, mas devem ser tidos em conta outros parâmetros, tais como a sobrevivência expectável após a progressão, terapias de linha seguinte disponíveis e a prevalência de condição [24]. A maior parte dos indicadores clínicos nos ensaios clínicos em oncologia de fases II e III estão bem definidos e são amplamente utilizados como marcadores de eficácia e segurança [12]. A seleção errada dos *endpoints* pode induzir interpretações enviesadas dos resultados do estudo. Um bom *endpoint* deve ser clinicamente relevante, benéfico, mensurável, sensível, específico, acessível financeiramente e reproduzível. Consequentemente, podem ser utilizados diferentes *endpoints* em diferentes patologias [26]. Os *endpoints* mais frequentemente utilizados em ensaios

clínicos oncológicos são: Sobrevida Global (OS), Sobrevida Livre de Progressão/Doença (PFS/DFS), Toxicidade, Qualidade de Vida (QoL) e Taxa Objetiva de Resposta Tumoral (ORR) [12]. Abaixo estão apresentados os diferentes *endpoints*, a definição de cada um deles e as respectivas vantagens e desvantagens da sua utilização (Tabela 1).

Tabela 1 - *Endpoints* em Ensaios Clínicos Oncológicos (adaptado de [12])

Indicador	Definição	Vantagens	Desvantagens
Sobrevivência Global (<i>Overall Survival – OS</i>)	Tempo entre a inclusão no estudo e a morte (por qualquer causa)	<ul style="list-style-type: none"> • Resultado muito relevante • Fácil determinação • Precisão • Menos influenciado pelo viés dos investigadores • Baixo custo • Sem necessidade de testes específicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de estudos de grandes dimensões • Inclusão de mortes sem ser pela doença oncológica • Influenciado pelo tratamento • Abandono de doentes do ensaio clínico
Sobrevivência Livre de Progressão (<i>Progression Free Survival – PFS</i>) / Sobrevivência Livre de Doença (<i>Disease-Free/Relapse Free Survival – DFS</i>)	Intervalo entre o início da terapêutica e o agravamento da doença ou a morte por qualquer causa	<ul style="list-style-type: none"> • Menor dimensão da amostra • Menor tempo de seguimento • Medição de doença estável • Ausência de efeito dos tratamentos subsequentes 	<ul style="list-style-type: none"> • O tempo de progressão não pode ser conhecido com exatidão • Necessidade de utilização de imagiologia para a correta definição • Habitual ausência da relação entre os resultados imagiológicos e o prognóstico do doente • Variação na definição de estudo para estudo
Toxicidade	Taxa de eventos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Definição do perfil de benefício/risco da terapêutica 	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de precisão na notificação de eventos adversos por parte dos doentes • Por vezes, difícil estabelecimento da causalidade
Qualidade de vida (<i>Quality of Life – QoL</i>)	Sintomas reportados pelos doentes utilizando escalas de bem-estar, de presença de eventos adversos e de toxicidade das terapêuticas	<ul style="list-style-type: none"> • Perspetiva direta dos doentes sobre o benefício clínico 	<ul style="list-style-type: none"> • Reporte por vezes incompleto • Pequenos sintomas e sinais de difícil avaliação • Poucos instrumentos validados
Taxa objetiva de resposta tumoral (<i>Objective Response Rate – ORR</i>)	Proporção de doentes da amostra global que respondem ao tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • Não é uma medida direta de eficácia • Só um pequeno grupo de doentes beneficia 	<ul style="list-style-type: none"> • Definição precisa por vezes difícil • Impossibilidade de medição imagiológica de certos tumores • Intervalos de avaliação não normalizados

Um dos principais grupos de tratamento farmacológico do cancro inclui os medicamentos citotóxicos, que induzem lesões letais irreversíveis por meio de interferências com a replicação do ADN. Os estudos exploratórios (Fases I e II) são essenciais para identificar a população alvo mais adequada, para além dos objetivos habituais: definir a dose, posologia, tipo de tumor e linha de tratamento. Nos ensaios de Fase I, o pressuposto básico que rege a conceção destes estudos é que, para fins de determinação de dose, a toxicidade é um *endpoint* aceitável e, nesta fase, muitos ensaios clínicos têm como objetivo definir a toxicidade limitante da dose, a dose das fases seguintes e a posologia. Os ensaios são realizados em doentes com cancro, sem alternativas terapêuticas e na maioria dos casos, a via intravenosa, quando viável, é aconselhável uma vez que elimina a variabilidade relacionada com a biodisponibilidade. No caso de toxicidade mínima ou, ocasionalmente, não significativa, o escalonamento da dose intra-doente pode ser apropriado, a fim de reduzir o número de doentes expostos a doses não ativas. No caso de toxicidade aceitável, o doente pode ser reexposto após recuperação e, de preferência, deve receber a mesma dose em pelo menos dois ciclos seguintes. Quando há toxicidade elevada não deve ser feito o escalonamento. Adicionalmente, a toxicidade do local da administração deve ser especialmente registada e a inclusão do eletrocardiograma (ECG) como monitorização de rotina é recomendada. Face à preocupação com a segurança, os medicamentos com toxicidade razoável são objeto de ensaios clínicos em aberto. Quando apresentam evidência de progressão de doença, os doentes oncológicos são normalmente retirados do tratamento. Os requisitos mínimos para a avaliação dos efeitos adversos incluem a avaliação dos sinais e sintomas, exame físico, ECG (avaliar essencialmente o intervalo QT), análises ao sangue e urina e avaliação radiológica conforme apropriado. A toxicidade deve ser classificada de acordo com um sistema amplamente conhecido – *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) [24].

Na Fase II o principal objetivo é estimar a atividade anti-tumoral de um agente em doentes com um tumor definido a fim de identificar compostos para o estudo confirmatório (Fase III). A inclusão de um braço controlo randomizado é incentivada. Os parâmetros que devem ser relatados aquando da avaliação da atividade do composto anti-tumoral são: PFS: sobrevivência livre de progressão;

ORR: taxa de resposta objetiva; OS: sobrevivência global; TTF: tempo para o tratamento falhar.

Os *endpoints* primários são, normalmente, o OS e o PFS. Quando um é escolhido como primário, o outro é secundário. Há *guidelines* que indicam que deve ser privilegiado o OS como *endpoint* primário. O problema que pode advir é que os dados podem não estar maduros e podem não existir dados para o OS, no caso de o ensaio ter uma duração curta, por exemplo. Como *endpoints* secundários são geralmente utilizados os sinais, sintomas, resposta objetiva, medicamentos adjuvantes necessários e qualidade de vida.

2.4. Paradigma Global da Investigação Clínica em Oncologia

Nos últimos anos, foi atingido o recorde do número de novos medicamentos oncológicos aprovados, resultando, consequentemente, em novas opções terapêuticas para estes doentes. Globalmente, a área da oncologia continua a ser a mais desafiante em termos de investigação e desenvolvimento [25].

O número de ensaios clínicos em oncologia iniciados em 2018 foi 1170, refletindo um aumento de 27% relativamente a 2017 e 68% nos cinco anos anteriores (Figura 5). De um total de nove terapias chave, a oncologia representa 47% dos ensaios clínicos de fase I em 2018, o que demonstra o enorme foco na área da oncologia por parte dos fabricantes [25].

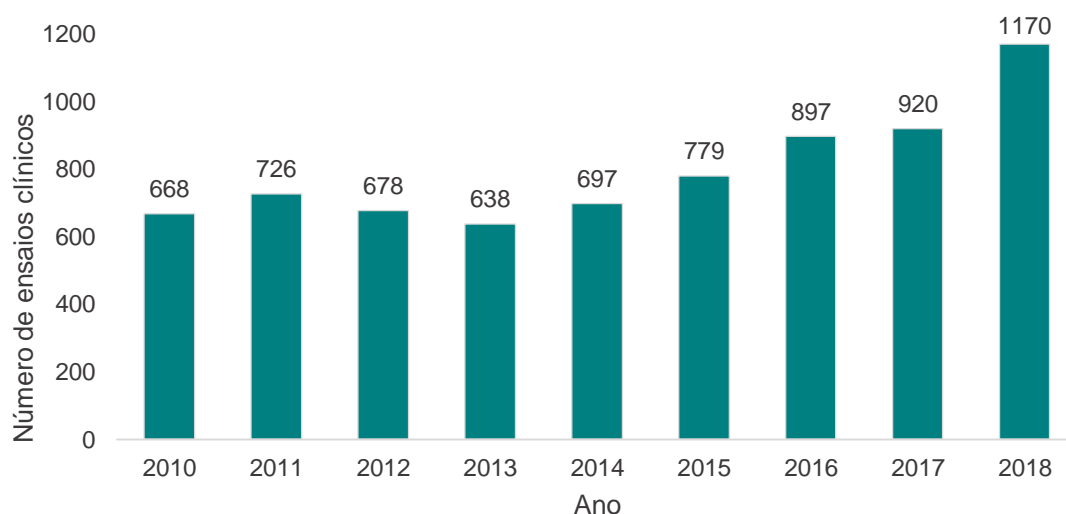


Figura 5 - Número de Ensaio Clínicos em Oncologia entre 2010 e 2018 (adaptado de [25])

O número de terapias em fase tardia (fase II e III) sofreu em aumento de 711 em 2017 para 849 em 2018 (19%) e um aumento de 77% de 2008 a 2018. Isto é explicado pela variedade de mecanismos que são explorados, o número de entidades envolvidas e a taxa a que a investigação tem progredido [25].

Nos últimos cinco anos, cerca de um terço das indicações aprovadas foram para cancro hematológico, como leucemia, linfoma e mieloma múltiplo (Figura 6), seguindo-se o cancro do pulmão, cancro da mama e melanoma [25].

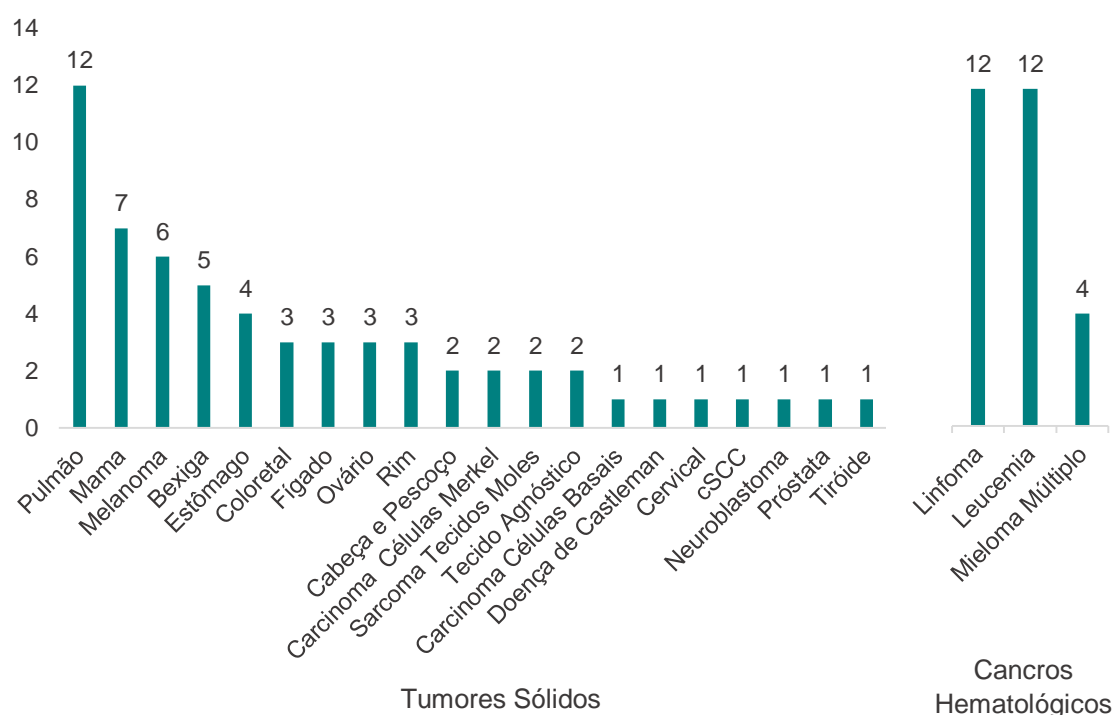


Figura 6 - Nº de novas substâncias ativas aprovadas por indicação oncológica (adaptado de [25])

A duração dos ensaios clínicos mantém-se superior para a área da oncologia do que para as restantes áreas terapêuticas, mas tem vindo a decrescer nos últimos cinco anos. Os novos medicamentos oncológicos aprovados em 2018 demoraram em média 10.5 anos desde a inclusão do primeiro participante, tendo diminuído quatro anos comparativamente com o ano de 2017 [25]:

- Fase I: diminuição de 23% desde 2014 a 2018, o que resultou em ensaios completos nove meses mais cedo;

- Fase II: desde 2010 a 2018, a duração deste tipo de ensaios diminuiu cerca de 11 meses;
- Fase III: esta fase foi a que teve a diminuição mais significativa, uma vez que em 2018 a média foi de 4.4 anos comparada com o ano de 2010, em que a média foi de 5.5 anos.

A complexidade de um ensaio clínico – que é medida como a combinação dos *endpoints*, critérios de elegibilidade, número de participantes, centros de ensaio e países – tem aumentado para os ensaios de fase I nos últimos cinco anos (cerca de 20%) [25].

Como vemos, existem diversos aspetos na investigação clínica em oncologia que estão em constante evolução e as melhorias ao longo dos anos são notórias. Os ensaios clínicos em oncologia são fundamentais para a avaliação de novos compostos e identificação de terapias inovadoras que prolonguem a sobrevivência e aumentem o número de doentes tratados [27].

3. Atividades Realizadas

O meu estágio na UIC do IPO-Porto foi maioritariamente na área da coordenação de estudos, no entanto, realizei outras tarefas inerentes à investigação clínica. Como referido anteriormente, a UIC está organizada por Clínicas de Patologia e os ensaios clínicos que eu mais acompanhei foram na Clínica de Onco-Hematologia.

Esta secção pretende escrutinar as atividades realizadas ao longo do meu período de estágio e está dividida em duas partes: numa primeira parte irei apresentar áreas nas quais adquiri/aprofundei conhecimento e que são intrínsecas e transversais à realização de ensaios clínicos e à coordenação de estudos, nomeadamente em oncologia; na segunda parte irei expor as atividades específicas realizadas por mim e que tanto contribuíram para o meu conhecimento e experiência.

3.1. Áreas de conhecimento

Ao longo do meu percurso académico fui-me tornando cada vez mais consciente de que a Investigação Clínica é extremamente regulamentada e rege-se por inúmeras leis e regulamentos aplicáveis às mais diversas fases do processo de realização de um ensaio clínico num centro de ensaio, nomeadamente na sua submissão, aprovação e condução. Para além disso, também aprendi acerca do processo de aprovação de um EC no IPO-Porto e sobre os diversos sistemas de classificação utilizados no âmbito dos ensaios clínicos.

3.1.1. Legislação

A legislação aplicável à Investigação Clínica já me era familiar, uma vez que já me tinha sido transmitida na minha formação académica e apesar de o meu estágio não ter envolvido o conhecimento nesta área, tive oportunidade de o aprofundar ao longo deste período, uma vez que é algo intrínseco à realização das tarefas realizadas nos ensaios clínicos [28].

A lei pela qual se rege a Investigação Clínica em Portugal atualmente é a **Lei nº 21/2014 de 16 de abril** [29] que abrange a realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano e a investigação clínica com dispositivos médicos.

O **Decreto-Lei nº102/2007 de 02 de abril** [30] estabelece os princípios e diretrizes de boas práticas clínicas no que diz respeito aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos especiais aplicáveis às autorizações de fabrico ou importação desses produtos.

A Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd) tem uma lei relativamente à proteção de dados pessoais, **Lei n.º 59/2019 de 8 de agosto** [31], que estabelece as regras relativas à proteção dos dados das pessoas no que toca ao seu tratamento pelas autoridades competentes para efeitos de investigação e outros.

Estas leis são essenciais para a condução de ensaios clínicos em Portugal. Adicionalmente, está compilada no Volume 10 da Eudralex toda a regulamentação nacional e europeia, incluindo a legislação e normas orientadoras [32][33].

3.1.2. Guidelines

A “*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*” (ICH) elabora *guidelines* que geram harmonização entre as entidades reguladoras e a indústria farmacêutica no que diz respeito aos aspetos técnicos e científicos do setor farmacêutico, com o objetivo de assegurar a segurança, eficácia e elevada qualidade no desenvolvimento de novos medicamentos [34].

Existem duas *guidelines* que são fundamentais aquando da condução de um ensaio clínico. A *Guideline* ICH E6 (R2) diz respeito às Boas Práticas Clínicas e descreve as responsabilidades de todos os intervenientes na condução de um EC e engloba todas as fases do mesmo, de forma a assegurar que os direitos, segurança e bem-estar dos participantes são protegidos [35]. A *Guideline* ICH E8 descreve as considerações gerais para os ensaios clínicos [20].

A Declaração de Helsínquia é um documento fundamental para a condução de ensaios clínicos na medida em que defende que devem ser cumpridos certos princípios éticos, nomeadamente [10]:

- a participação num ensaio clínico por parte de um indivíduo capaz de fornecer o seu consentimento deve ser voluntária;
- o investigador tem o dever de salvaguardar os direitos, a saúde e o bem-estar dos participantes do ensaio clínico;
- o principal objetivo da investigação clínica é compreender as causas, o desenvolvimento e os efeitos de uma determinada doença e consequentemente melhorar intervenções preventivas, de diagnóstico e terapêuticas. Embora a criação de conhecimento seja o principal objetivo da investigação clínica, este nunca deve prevalecer sobre os direitos e interesses dos participantes;
- os ensaios clínicos só podem ser realizados se os benefícios esperados forem superiores aos riscos expectáveis.

No que diz respeito aos grupos mais vulneráveis, e no âmbito do meu estágio, doentes oncológicos, uma vez que têm uma probabilidade aumentada de ser lesados ou que ocorram danos adicionais, a investigação clínica só é justificada se não puder de todo ser realizada num grupo não-vulnerável e se der resposta a prioridades e necessidades de saúde desse grupo específico [10].

Durante o meu estágio tive oportunidade de rever e aplicar os conceitos e especificações destas *guidelines* que já me haviam sido transmitidos ao longo do meu percurso académico.

3.1.3. Questionários de Exequibilidade

O questionário de exequibilidade é um documento que é enviado pelo promotor para um endereço de correio eletrónico específico, gerido pela UIC. O responsável da UIC tem a função de informar o Coordenador da Clínica de Patologia aplicável acerca da receção deste documento e reencaminhá-lo. Este questionário avalia as condições do centro para realizar o ensaio clínico, inquirindo acerca do equipamento do centro, certificação, disponibilidade dos recursos humanos, o potencial de recrutamento, entre outros aspetos que possam ser relevantes. O processo de resposta interno a este documento deve ser completado no prazo máximo de 5 dias úteis após a receção do mesmo. O Gestor de Boas Práticas

Clínicas e Qualidade da UIC apoia o Investigador no preenchimento destes questionários e mantém o registo de todos os Questionários de Exequibilidade recebidos no IPO-Porto e respetivos prazos de resposta [4].

3.1.4. Processo de Aprovação de um Ensaio Clínico

Após confirmação do promotor da participação do IPO-Porto no ensaio clínico e do envio do resumo do EC ao Responsável da UIC, este é enviado ao Coordenador da Clínica de Patologia e ao Diretor do Serviço onde os procedimentos clínicos do EC serão realizados, aos Diretores dos Serviços Farmacêuticos, do Hospital de Dia e dos Serviços responsáveis pela realização dos Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica (MCDT) definidos no resumo do EC. O Coordenador da Clínica de Patologia e o Diretor do Serviço emitem um parecer sobre a realização do EC e, no caso de ser favorável, propõem o IP e informam a sua decisão ao Responsável da UIC. Após parecer favorável deste último interveniente, é informada a deliberação ao IP, que decide acerca da sua participação no EC. Estes intervenientes devem completar as tarefas que lhe estão afetas no prazo máximo de 5 dias. Os Diretores dos Serviços Farmacêuticos, do Hospital de Dia e outros Serviços aplicáveis também emitem um parecer e, no caso de ser favorável, propõem os elementos que farão parte da equipa do EC e informam a UIC. O IP propõe ao Responsável da UIC os elementos do seu serviço e quando a equipa do EC estiver definida, após aprovação do IP e do Responsável da UIC, é enviada ao promotor. Este processo deve estar completo em 5 dias úteis [4].

Posteriormente, o IP preenche o Formulário de Submissão de Ensaio Clínico, documento interno do IPO-Porto, que contem a equipa do EC, os custos estimados e o parecer dos intervenientes mencionados acima. Este documento faz parte do Dossiê de Submissão.

O Gestor de Boas Práticas Clínicas e Qualidade da UIC revê e verifica se o processo de submissão contem todos os documentos necessários requeridos pelo Conselho de Administração do IPO-Porto, listados no Regulamento Interno da UIC [4]. O Gestor de BPC e Qualidade obtém o Parecer Financeiro do Assessor Financeiro do Centro de Investigação e o Responsável da UIC solicita a aprovação

pelo Conselho de Administração. Os documentos essenciais para a submissão de um EC estão listados na *Guideline* ICH E6 (R2) [35].

Relativamente a outros documentos para aprovação, o Contrato de EC, que estabelece os princípios pelos quais se rege um EC, carece de aprovação do Conselho de Administração do IPO-Porto após parecer favorável do Responsável da UIC e do IP. O Protocolo Financeiro de EC estabelece as contrapartidas financeiras a pagar pelo Promotor e a distribuição do remanescente pela equipa do EC e carece de parecer favorável do Responsável da UIC, do IP e do Assessor Financeiro do CI-IPOP [4].

3.1.5. Sistemas de Classificação

Durante o estágio, adquiri conhecimentos acerca de Sistemas de Classificação utilizados em Oncologia e embora estas ferramentas sejam destinadas ao investigador, a compreensão da aplicabilidade das diversas classificações foi muito útil no registo e notificação dos dados dos participantes. Os Sistemas de Classificação com os quais tive contacto foram: estadio do cancro (tumores sólidos); estadiamento de Linfomas, Mieloma Múltiplo e Síndromes Mielodisplásicas (SMD); as escalas de avaliação, denominadas *performance status*; e a codificação CTCAE.

3.1.5.1. Estadio do Cancro

O estadio do cancro refere-se à extensão do mesmo, nomeadamente o seu tamanho e disseminação. Existem diversos sistemas de classificação para o estadio do cancro, mas os elementos comuns inseridos na maioria deles são: a localização, o tipo de células, o tamanho, se estendeu para as imediações dos nódulos linfáticos, se compromete outra parte do corpo e o grau do tumor [36]. O estadio do cancro é um critério determinante na elegibilidade dos participantes para um ensaio clínico.

3.1.5.2. Estadiamento de Ann Arbor

Este estadiamento é utilizado em Linfomas Hodgkin e não-Hodgkin. Segundo [23], “esta classificação realça a importância do envolvimento de áreas ganglionares e/ou extraganglionares de um ou ambos os lados do diafragma, para diferenciar doença limitada de doença avançada.” Este estadiamento está dividido em quatro estadios, em numeração romana de I a IV (Tabela 2).

Tabela 2 - Estadiamento de Ann Arbor (adaptado de [23])

Estadio I	Envolvimento de uma única região linfática (I), ou envolvimento localizado de um único órgão linfático extra (IE)
Estadio II	Envolvimento de duas ou mais regiões linfáticas no mesmo lado do diafragma (II) ou envolvimento localizado de um órgão linfático extra e uma ou mais regiões linfáticas no mesmo lado do diafragma (IIE)
Estadio III	Envolvimento de duas ou mais regiões linfáticas nos dois lados do diafragma (III) o que pode também ser acompanhado tanto por envolvimento localizado de um órgão linfático extra (IIIE) ou pelo envolvimento do baço (IIIS)
Estadio IV	Envolvimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos ou tecidos extra-linfáticos, com ou sem envolvimento associado de gânglios linfáticos. O envolvimento da medula óssea ou fígado será sempre considerado como estadio IV.

Existem também os denominados sintomas B que representam a presença, ou não, de três sintomas específicos: a) perda não intencional de peso superior a 10% nos últimos 6 meses; b) febre recorrente, inexplicada (com temperaturas acima de 38°C); e c) sudorese noturnos. No caso de pelo menos um destes sintomas estar presente, o estadio é seguido da letra B. O estadio seguido da letra A significa que estes sintomas estão ausentes [37].

3.1.5.3. *International Prognostic Score System*

O *International Prognostic Score System* (IPSS) é o sistema de classificação dos Síndromes Mielodisplásicas e é baseado no número de citopenias, percentagem de blastos na medula óssea e o tipo de alteração citogenética. Este índice tem sido amplamente utilizado para indicar o transplante alogénico de medula óssea, para escolher o tratamento mais adequado e para a inclusão dos doentes em ensaios clínicos. Posteriormente este sistema foi revisto e apresenta dados mais detalhados, tendo-lhe sido atribuída a sigla IPSS-R (*International Prognostic Score System Revised*) (Tabela 3) [38].

Tabela 3 - Classificação IPSS-R (adaptado de [38])

Variável do Prognóstico	Valor IPSS-R						
	0	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0
% Blastos na Medula Óssea	≤2	-	>2-<5	-	5-10	>10	-
Citogenética*	Muito boa	-	Boa	-	Intermédia	Má	Muito Má
Hemoglobina – g/dL	≥10	-	8-<10	<8	-	-	-
Plaquetas – x10 ⁹ /L	≥100	50-<100	<50	-	-	-	-
Neutrófilos – x 10 ⁹ /L	≥0.8	<0.8	-	-	-	-	-
Categoria de Risco	Valor IPSS-R					Média de Sobrevivência (anos)	
Muito baixa	≤1.5					8.8	
Baixa	>1.5-3					5.3	
Intermédia	>3-4.5					3.0	
Alta	>4.5-6					1.6	
Muito Alta	>6					0.8	

* os diferentes grupos de risco dependem de alterações citogenéticas específicas.

3.1.5.4. Sistema de Estadiamento Internacional

O Sistema de Estadiamento Internacional (ISS) é um sistema de classificação amplamente utilizado no mieloma múltiplo e divide-o em três estadios com base nos valores de determinados parâmetros analíticos e alterações cromossômicas (Tabela 4) [39].

Tabela 4 - Sistema de Estadiamento Internacional (adaptado de [40])

Estadio	Critérios
I	Microglobulina sérica $\beta 2 < 3,5$ mg/L
	Albumina sérica $\geq 3,5$ g/dL
	Citogenética não é considerada de alto risco
	Níveis de LDH normais
II	Não cumpre os critérios de estadio I ou III
III	Microglobulina sérica $\beta 2 \geq 5,5$ mg/L
	Citogenética considerada de alto risco
	Níveis de LDH elevados

3.1.5.5. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

A escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Status* é a medida de avaliação mais amplamente utilizada pelos médicos na medição do impacto que a doença tem nas atividades rotineiras dos doentes oncológicos [41]. Esta escala está cotada de 0 a 5, sendo que um valor mais baixo na escala reflete uma maior capacidade do doente para desempenhar as suas atividades diárias (Tabela 5).

Tabela 5 - Escala ECOG *Performance Status* (adaptado de [41])

Valor	ECOG Performance Status
0	Totalmente ativo, capaz de realizar sem restrição todas as atividades como previamente ao surgimento da doença.
1	Restrição à atividade física extenuante, mas capaz de realizar trabalho de natureza leve ou sedentário.
2	Capacidade para realizar as suas atividades de vida diária, mas sem capacidade de realizar atividades relacionadas com o trabalho; levantado mais de 50% das horas de vigília.
3	Capacidade limitada para realizar as suas atividades diárias; confinado à cama ou cadeira mais de 50% das horas de vigília.
4	Completamente incapaz; incapacidade de realizar qualquer atividade de vida diária; totalmente confinado à cama ou cadeira.
5	Morte

Existem outras escalas que também são utilizadas no contexto dos ensaios clínicos, como a de Karnofsky *Performance Status* (KPS), que tem um intervalo entre 0 e 100, e neste caso, quanto maior o valor da escala, maior a capacidade para desempenhar atividades (Tabela 6). Existe também a escala de Lansky que é a escala de Karnofsky aplicada a crianças com idades inferiores a 16 anos [42].

Tabela 6 - Escala Karnofsky *Performance Status* (adaptado de [43])

Valor	Nível de capacidade funcional	Condição
100	Sem queixas; sem evidência de doença	Capacidade de continuar com a atividade normal e trabalhar; sem necessidade de cuidados especiais
90	Capacidade de continuar com a atividade normal; sinais ou sintomas de doença reduzidos	
80	Atividade normal com esforço; alguns sinais ou sintomas de doença	

70	Capacidade para cuidar de si próprio; incapacidade para continuar com a atividade normal ou para trabalhar ativamente	Incapacidade para trabalhar; capacidade para viver em casa e tratar da maioria das necessidades pessoais; quantidade variável de assistência necessária
60	Necessidade ocasional de assistência mas capacidade para tratar da maioria das necessidades pessoais	
50	Necessidade considerável de assistência e cuidados médicos frequentes	
40	Incapacidade; necessidade de cuidados e assistência especiais	Incapacidade de cuidar de si próprio; necessidade de cuidados hospitalares; as doenças podem progredir rapidamente
30	Incapacidade severa; admissão hospitalar indicada embora morte não iminente	
20	Bastante doente; admissão hospitalar necessária; necessidade de tratamento de suporte	
10	Moribundo; progressão rápida de processos fatais	
0	Morte	

Os dados refletidos por estas escalas são bastantes úteis aquando da condução de ensaios clínicos, nomeadamente na recolha de dados, na elegibilidade e na perceção do benefício clínico para os participantes. Tive conhecimento destas escalas no meu estágio, sendo que a mais utilizada e com a qual tive mais contacto foi a *ECOG Performance Status*.

3.1.5.6. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

A ferramenta *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) é uma terminologia descritiva amplamente utilizada nos ensaios clínicos para notificar eventos adversos. Os AEs estão separados por classes e para cada evento, para além de serem fornecidos critérios, é também fornecida uma escala de gravidade. De uma forma geral, a descrição de cada grau de gravidade dos eventos adversos encontra-se abaixo (Tabela 7).

A versão atual do CTCAE é a v5.0, no entanto há que ter em conta a versão do CTCAE a usar em cada estudo, a qual vem descrita no protocolo de investigação.

Esta ferramenta, que define genericamente os graus de diagnóstico, foi-me muito útil ao longo do meu estágio no momento de notificar eventos adversos no CRF.

Tabela 7 - Descrição dos graus dos Eventos Adversos (adaptado de [44])

Grau	Gravidade
1	Leve; assintomático ou com sintomas leves; apenas observações clínicas ou de diagnóstico; intervenção não indicada
2	Moderada; indicação de intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação das atividades instrumentais diárias apropriadas à idade
3	Grave ou clinicamente significativa mas sem risco de vida imediato; hospitalização ou prolongamento de hospitalização indicados; incapacidade; limitação das atividades diárias de cuidado pessoal
4	Consequências com risco de vida; intervenção urgente indicada
5	Morte relacionada com o AE

3.2. Atividades Específicas

Ao longo desta secção irei abordar todas as atividades que desempenhei como estagiária na UIC, todos os ensaios clínicos nos quais estive envolvida, as atividades específicas que desempenhei em cada um deles e a experiência que adquiri nas diversas fases de um EC, desde o seu início, passando pela condução e terminando com o encerramento do mesmo.

3.2.1. Boas Práticas Clínicas

As Boas Práticas Clínicas (BPC) são um requisito essencial em todas as fases e em todas as atividades relacionadas com os ensaios clínicos [35]. Consequentemente, como estagiária na área da coordenação de ensaios clínicos, no início do meu estágio tive oportunidade de realizar um treino *online* em BPC, tendo obtido o certificado do mesmo (Anexo C).

3.2.2. Coordenação de Ensaios Clínicos

Como referido anteriormente, na UIC do IPO-Porto, os ensaios clínicos estão estruturados por diversas clínicas de patologia: Urologia; Ginecologia; Digestivos; Pulmão; Pele, Tecidos Moles e Osso; Cabeça e Pescoço; Onco-Hematologia; Mama; Pediatria; Tumores Endócrinos e Sistema Nervoso. Ao longo do meu período de estágio acompanhei maioritariamente ensaios de Onco-Hematologia, no entanto, tive também a possibilidade de seguir ECs de Pediatria e Pulmão. O número de ensaios clínicos por clínica de patologia e por fase nos quais participei encontram-se abaixo (Tabela 8).

Tabela 8 - Número de ensaios nos quais participei de acordo com as clínicas de patologia e com as fases

Clínica de Patologia	Número de EC por clínica e por fase			
	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Onco-Hematologia	2	2	12	1
Pediatria	-	-	1	-
Pulmão	-	-	1	-

Como se pode verificar na Tabela 8, a maioria dos ensaios clínicos aos quais assisti foram na clínica da Onco-Hematologia, uma vez que a minha tutora é coordenadora de ensaios clínicos nesta clínica. Devido a diversos fatores, tive oportunidade de acompanhar outros coordenadores de ensaios clínicos que estavam alocados a outras clínicas, nomeadamente a de Pediatria e do Pulmão. Apesar das atividades realizadas nestas duas últimas clínicas terem sido muito reduzidas, permitiu-me ter uma visão mais alargada de outro tipo de estudos, em patologias diferentes, com faixas etárias diferentes e que, por conseguinte, acartam outras características, outros dados a serem recolhidos e outras dinâmicas.

As tarefas cuja realização acompanhei para cada um dos ensaios clínicos referidos acima serão sumarizadas (Tabela 9) e posteriormente apresentadas com maior detalhe.

Tabela 9 - Atividades desenvolvidas nos diferentes Ensaios Clínicos

Atividade EC	SIV	Screening	Randomização	Agendamento e preparação de visitas	ISF	e-CRF	Notificação de AE	Preparação e envio de amostras biológicas	Visitas de monitorização
<u>Onco-Hematologia</u>									
2008-008202-52					X	X			
2012-005124-15					X	X			X
2012-004128-39				X	X	X			X
2014-001394-13				X	X	X			X
2015-004856-24					X	X			
2015-001564-19				X	X	X	X		X
2014-004689-11				X		X	X		
2015-005699-21				X		X			
2016-003202-14				X	X	X	X		X
2017-002238-21				X	X	X			
2015-001088-38				X	X	X	X		
2012-004225-24						X			
2017-003190-34		X	X	X	X	X	X		X
2018-002442-37				X		X			
2018-002141-11						X	X		
2017-001418-27		X	X	X	X	X	X		X
2019-001268-31		X	X	X	X	X	X	X	X
<u>Pulmão</u>									
2019-001845-42	X								
<u>Pediatria</u>									
2017-000070-11		X	X	X	X			X	

3.2.3. Início de um Ensaio Clínico

Quando um ensaio clínico pretende ser implementado num centro de ensaio, é necessário recolher alguns documentos e realizar alguns procedimentos, nomeadamente a avaliação das condições do centro, análise dos contratos financeiros, aprovação do ensaio clínico, assinatura de documentos por parte dos membros da equipa de investigação, reunião de investigadores e a *Site Initiation Visit* (SIV), visita realizada no centro e que dá início à realização do mesmo.

3.2.3.1. Documentos e Avaliações

- Avaliação das condições do centro de ensaio: esta avaliação pode ser realizada através de visitas prévias ao centro e através dos questionários de exequibilidade.
- Curriculum Vitae (CV): é necessário recolher um CV atualizado, assinado e datado para cada um dos elementos da equipa sendo os mais essenciais o do IP e dos Co-Investigadores, bem como o Certificado de Treino em Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP) da versão mais atual (versão #2.1). Atualmente este Certificado tem uma validade de 3 anos.
- Assinatura do Financial Disclosure (FD): este documento é assinado pelos investigadores do estudo e assegura que não existem conflitos de interesse na condução do ensaio clínico. O FD é fornecido ao coordenador do estudo por parte do monitor e é função do coordenador do estudo recolher as assinaturas dos investigadores envolvidos e arquivar no *Investigator's Site File* (ISF).

Durante o meu estágio acompanhei visitas de promotores à UIC em que lhes eram dadas a conhecer as instalações e como está organizada e tive oportunidade de assistir à recolha de assinaturas dos FD junto dos investigadores aquando o início dos ensaios clínicos no centro.

3.2.3.2. Reuniões de Investigadores

As reuniões de investigadores são normalmente proporcionadas pelo promotor do ensaio clínico e são um evento onde se reúnem as equipas de investigação dos diferentes centros de ensaio onde vai decorrer o estudo, a nível mundial. Neste tipo de evento é apresentado o protocolo de investigação e são discutidos pontos específicos tais como critérios de elegibilidade e com isso as potenciais dificuldades no recrutamento. Também são treinados os intervenientes do ensaio clínico (investigadores, monitores, coordenadores, entre outros) nas atividades que lhes competem. Estas reuniões são geralmente muito direcionadas para o ensaio em questão, mas também contemplam outros aspetos transversais a todos os ensaios clínicos [45].

Estas reuniões asseguram vários aspetos, nomeadamente [45]:

- Que a equipa de investigação compreendeu como conduzir o ensaio clínico de acordo com o protocolo, *Standard Operating Procedures* (SOP's), *guidelines* e legislação aplicável;
- A apresentação do CRF aos membros da equipa de investigação que o irão utilizar;
- Que as responsabilidades de todos os intervenientes estão bem documentadas e que são treinados antes de o ensaio iniciar;
- A apresentação, discussão e esclarecimento de dúvidas relativas ao protocolo;
- A facilitação da comunicação entre os investigadores.

Durante o meu estágio não tive oportunidade de participar em nenhuma reunião de investigadores, no entanto, alguns dos membros da UIC que já participaram em algumas, partilharam comigo a sua experiência, reforçando que se trata de uma excelente oportunidade para esclarecer dúvidas importantes acerca do estudo e para estabelecer relações profissionais.

3.2.3.3. *Site Initiation Visit*

A Visita de Início do ensaio clínico, denominada *Site Initiation Visit* (SIV), é, como o próprio nome indica, a visita realizada no centro de ensaio antes de este iniciar. Esta visita é realizada previamente a qualquer atividade do estudo e pretende preparar o centro para conduzir o ensaio. Trata-se de uma reunião que inclui os investigadores, coordenadores, farmacêuticos, enfermeiros, entre outros elementos da equipa de investigação, e é normalmente conduzida pelo monitor do estudo - *Clinical Research Associate* (CRA). A SIV é agendada atempadamente entre o CRA e o coordenador do estudo de modo a garantir a disponibilidade e a presença de todos os intervenientes necessários.

Os aspetos que são mencionados na SIV são: os objetivos do estudo; os *endpoints*; os critérios de elegibilidade; o desenho do estudo; os procedimentos de *screening*, de randomização e do estudo; aspetos de segurança; fim de tratamento; atividades de *follow-up* e de fim do estudo; descontinuação do estudo; notificação de eventos adversos (incluindo *Serious Adverse Events* (SAE's) e as responsabilidades do investigador.

No fim da apresentação, os membros da equipa de investigação podem esclarecer as suas dúvidas e assinam o *Delegation Log* – documento que inclui todos os intervenientes do ensaio clínico e as suas respetivas funções e também o *Training Log* - documento que regista o treino de todos os intervenientes no estudo e é atualizado ao longo do estudo sempre que há uma alteração/atualização da informação do protocolo.

Nesta visita, toda a documentação do estudo é arquivada no ISF, incluindo os Formulários de Consentimento Informado (FCI) e cartões do doente em estudo, que ficam disponíveis para o início do recrutamento. Adicionalmente, e antes da SIV, o CRA pede os acessos às plataformas necessárias para o IP, Co-Investigadores, coordenador do estudo, CTA e farmacêuticos, que após treino destas plataformas já têm as ferramentas para incluir doentes no estudo.

Nesta visita, o CRA também vai aos serviços farmacêuticos para fornecer os materiais necessários e treinar os profissionais e vai ao laboratório local para fornecer os *kits* do laboratório central, os manuais, os materiais de envio e para

esclarecer alguns procedimentos de colheita de amostras. Adicionalmente, visita outros serviços que sejam pertinentes para o EC.

Após a conclusão desta visita, o centro está preparado para iniciar o recrutamento e incluir participantes.

No período em que estive a estagiar na UIC, tive a oportunidade de assistir apenas uma SIV da Clínica de Patologia do Pulmão.

3.2.4. Condução de um Ensaio Clínico

3.2.4.1. Recrutamento

O período de recrutamento é variável de estudo para estudo e é definido pelo promotor, podendo sofrer alterações mediante diversas condicionantes. Durante este período os investigadores estão autorizados a recrutar participantes que considerem que devem ser incluídos. O número expectável de participantes a incluir e o período de recrutamento são lembrados na SIV.

O processo de recrutamento inicia-se na identificação por parte do investigador de um potencial participante durante uma consulta de grupo, uma consulta externa ou um serviço de urgência. Se for considerado que o participante deve ser incluído, o investigador contacta o coordenador do estudo e solicita um consentimento informado e uma *checklist* dos critérios de elegibilidade. O investigador explica em que consiste o estudo, os aspetos relacionados com o tratamento proposto, os benefícios esperados e os riscos expectáveis e entrega o documento ao potencial participante, transmitindo que este deve lê-lo cuidadosamente e identificar quaisquer dúvidas que possam surgir para serem expostas e esclarecidas na consulta seguinte. Na consulta subsequente, o investigador assegura-se de que o potencial participante leu o FCI e ficou completamente esclarecido em relação a todos os aspetos do ensaio clínico e toma conhecimento da decisão do doente de participar ou não no estudo. Se o doente decidir participar, assina e data o FCI, assim como o investigador, e este último regista esta informação no processo clínico do doente e informa o coordenador do estudo, que fica responsável por agilizar (em conjunto com o CTA) a marcação de

todos os procedimentos, análises e exames requeridos no protocolo no período de *screening*.

3.2.4.2. *Screening*

No momento em que o investigador informa o coordenador do estudo de que o doente aceitou participar, o coordenador tem de inserir este doente no sistema *Interactive Web Response System* (IWRS) – tecnologia utilizada para inserir doentes no estudo, randomizar doentes, atribuir medicação e descontinuar o tratamento dos participantes, caso seja necessário. É também neste sistema que o IP pode desocultar o tratamento dos doentes no caso de um ensaio ser oculto, ou seja, não se sabe qual a medicação que o doente está a fazer e só em casos muito especiais e depois de aprovada pelo promotor se pode proceder à desocultação. Após a inserção do participante no sistema, é-lhe atribuído um número de *screening* que permitirá identificá-lo ao longo do estudo. A confirmação de que o *screening* foi efetuado com sucesso é recebida via email ou fax. Posteriormente, todas as marcações exigidas no protocolo podem ser agendadas, devendo ser respeitadas as janelas de tempo estipuladas pelo mesmo e assegurando que os resultados estão disponíveis atempadamente para avaliação por parte do investigador. Durante este período o investigador tem de registar no processo clínico do doente todos os dados relevantes, tais como dados demográficos, história clínica e diagnóstico, assim como os todos os restantes dados requeridos por protocolo.

Assim que todos os exames e análises estiverem disponíveis para serem avaliados pelo investigador, este revê os critérios de elegibilidade e verifica se são cumpridos todos os critérios de inclusão e exclusão. Se o participante não cumprir com algum critério de inclusão que não seja possível estar cumprido até à data da randomização e/ou se estiver incluído em um ou mais critérios de exclusão, o doente é considerado um *Screening Failure* (SF) e não pode ser randomizado. Se todos os critérios forem cumpridos favoravelmente, o doente pode ser randomizado e prosseguir para o tratamento do estudo. Em ambos os casos, o investigador regista a informação aplicável no processo clínico do doente.

Caso o doente seja randomizado, o investigador deve colocar também o código de “Doente em Ensaio Clínico” no processo clínico do doente de modo a auxiliar na identificação de possíveis hospitalizações, uma vez que com este código a UIC é notificada caso isto suceda.

A UIC tem uma base de dados onde são registados todos os doentes a partir do momento em que assinam o FCI, que está acessível a todos os membros da unidade. Nesta base de dados estão informações importantes acerca de cada doente, nomeadamente o ensaio clínico em que o doente está a participar, o número de *screening*/número do doente em estudo, o número do IPO-Porto do doente, a data em que assinou o FCI, o estado em que o doente se encontra (*screening failure*, no estudo, descontinuação do tratamento, retirada do FCI, morte), entre outras.

3.2.4.3. Randomização e Atribuição de medicação

O processo de randomização consiste na distribuição aleatória dos participantes para um dos braços de tratamento do estudo. Este processo é muito importante uma vez que permite avaliar e comparar, nos diferentes pontos do estudo, qual o tratamento mais eficaz e com menos riscos associados. A randomização é fundamental na prevenção e minimização do viés [46]. O viés pode ser definido como um erro sistemático que pode ser causado por fatores conscientes, inconscientes ou ambos. Existem, no entanto, algumas soluções para evitar ou minimizar o viés, como a randomização e a ocultação [8].

Na prática, quando um participante reúne todas as condições para ser randomizado, é inserida a informação necessária no sistema IWRS e é-lhe atribuído automaticamente um braço de tratamento. A confirmação deste processo é recebida via email ou fax. A informação do braço para o qual o doente foi alocado é comunicada ao investigador, permitindo-lhe preencher a folha de prescrição devidamente.

Neste momento, o participante está apto para iniciar o tratamento e o coordenador do estudo regista o início de tratamento no sistema IWRS e prepara uma carta dirigida aos serviços farmacêuticos com a identificação do doente e da

medicação que deve ser preparada. A carta é enviada via fax juntamente com a prescrição do investigador e a confirmação do IWRS e assim que a medicação for dispensada, o participante pode iniciar o tratamento. Este processo repete-se para todas as visitas do estudo que tenham atribuição de medicação.

3.2.4.4. Visitas do Estudo - *Flowchart*

O participante realiza as visitas do estudo de acordo com o que está definido no protocolo. Nesta fase do estudo são realizadas várias atividades que incluem a marcação, preparação, condução das visitas, registo dos dados no e-CRF e envio de amostras biológicas.

- **Marcação das visitas:** os protocolos têm períodos de tempo estipulados entre cada visita e janelas de tempo para cada visita a ser realizada que devem ser cumpridos e é função do coordenador agendar a visita subsequente em função dessas condicionantes. A UIC tem um calendário mensal, no qual cada coordenador introduz as visitas dos doentes dos ensaios clínicos que lhe estão atribuídos. Neste calendário são introduzidas, no dia correspondente, informações como as iniciais do participante, o ensaio clínico no qual está inserido e qual a visita que irá realizar (*screening*, ciclo 1, follow-up, etc.). Este calendário é atempadamente enviado à enfermeira do estudo responsável pela colheita das amostras biológicas e é fundamental não só para a organização dentro da UIC como também com outros intervenientes dos estudos.

Posteriormente, é dada toda informação ao participante relativa à visita, nomeadamente a data e hora a que tem de estar presente no IPO-Porto, os procedimentos que terá de realizar, informações relacionadas com a medicação (como por exemplo, se tem de estar em jejum) e lembrar que deverá vir acompanhado do diário da medicação.

- **Preparação das visitas:** na UIC é preparado um guião para cada visita com uma lista de todos os tópicos que devem ser registados no processo clínico do doente pelo investigador. No fim deste guião, é fornecida a data da próxima visita e dos procedimentos que deverão ser efetuados. Este guião pode ser preparado alguns dias previamente à data da visita, devendo estar finalizado no dia útil

imediatamente antes, uma vez que os processos vão para as consultas na véspera das mesmas. A preparação passa por reunir todos os documentos essenciais à condução da visita (guião, prescrição, análises, folhas de registo do tratamento e outros documentos que sejam considerados relevantes) e anexá-los ao processo físico do doente. Assim que os processos estejam preparados, a assistente operacional encarrega-se de levá-los para o departamento correspondente.

- **Dia da Visita:** neste dia o participante segue um circuito pré-definido. Normalmente, e por exigência dos protocolos, assim que chega ao IPO-Porto, dirige-se ao gabinete da enfermagem da consulta para responder ao(s) questionário(s) de qualidade de vida (QoL), se aplicável, antes de qualquer outro procedimento, e em seguida vai para a central de colheitas onde a enfermeira colhe as amostras necessárias para enviar para o laboratório central (*kit* do estudo) e as amostras de sangue para o laboratório local requeridas no protocolo. Os parâmetros destas análises são fundamentais para o investigador avaliar a condição clínica do doente antes de efetuar o tratamento. De seguida, e caso seja aplicável, o doente prossegue para o serviço onde terá de realizar um determinado exame, como por exemplo o serviço de cardiologia, caso tenha de realizar um ECG. Previamente à consulta com o investigador, o doente é avaliado pela enfermeira da consulta que regista os sinais vitais. Na consulta com o investigador, este realiza os procedimentos necessários por protocolo e listados no guião enviado pela UIC, tais como exame físico, sinais e sintomas, ECOG, medicação concomitante, eventos adversos e avalia os parâmetros das análises. Se estes parâmetros forem compatíveis com o tratamento e com o que está estipulado no protocolo, o doente pode prosseguir e tomar a medicação. Caso exista alguma alteração significativa nalgum parâmetro das análises, mas que, de acordo com o protocolo, seja permitida uma redução da dose, são seguidas as instruções do protocolo. Se os parâmetros não forem de todo compatíveis com o tratamento, este será adiado. Após esta avaliação estar terminada, o investigador contacta o coordenador do estudo e informa qual o estado do participante. Se for necessário adiar, reagenda-se a próxima visita e o doente não efetua mais nenhum procedimento nesse dia. Se for o caso de prosseguir com o tratamento, é atribuída a medicação e o doente continua o circuito. No caso de a medicação ser oral, esta é dispensada pela farmácia e entregue ao doente na farmácia de ambulatório; se a medicação for

intravenosa, o doente segue para o Hospital de Dia onde lhe será administrada a medicação pela enfermeira do estudo. A enfermeira do Hospital de Dia preenche as folhas de registo com os dados necessários, incluindo se a infusão foi concluída com sucesso. A visita fica assim concluída. O circuito dos doentes inseridos em ensaios clínicos no IPO-Porto está sistematizado abaixo (Figura 7). É de ressaltar que, no caso de ser necessário o preenchimento dos Questionários de QoL, a consulta de enfermagem é realizada previamente à colheita das amostras, uma vez que o preenchimento dos questionários deve ser realizado antes de qualquer procedimento.

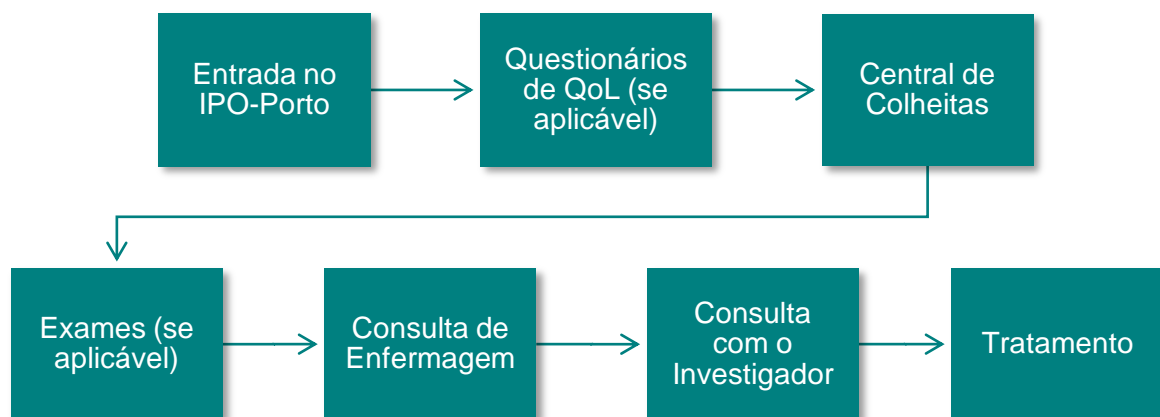


Figura 7 - Circuito dos doentes em Ensaios Clínicos no IPO-Porto (adaptado de [47])

- **Preenchimento do e-CRF:** após a visita estar terminada, é necessário verificar se todos os dados foram registados, não só por parte do investigador no processo clínico do doente, como por parte das enfermeiras do Hospital de Dia. No caso de faltar algum dado importante, deve ser pedida uma adenda de modo a ser possível ter toda a informação necessária.

O e-CRF é essencial na condução de um ensaio clínico, uma vez que permite registar todos os dados e acontecimentos relativos ao doente, prontos a serem acedidos por parte do promotor. A informação que é normalmente registada no e-CRF engloba a história clínica, dados demográficos, diagnóstico, medicação do estudo, medicação concomitante, data das visitas, resultados laboratoriais, eventos adversos, questionários de qualidade de vida, entre outros que possam ser

aplicáveis. Estes dados devem, normalmente, ser reportados no prazo máximo de 5 dias após a data da visita.

Durante o meu estágio auxiliei no preenchimento de e-CRFs de vários estudos das clínicas de patologia da Onco-Hematologia e Pediatria. Isto permitiu-me ter uma visão mais ampla dos diferentes dados que podem ser solicitados para os diferentes ensaios clínicos. Após a inserção dos dados podem surgir *queries* – questões levantadas a um determinado dado – automáticas e/ou pelo monitor do estudo, gestor de dados ou monitor médico. É importante responder a estas *queries* de modo a esclarecer todas as dúvidas que existam relativas aos dados inseridos. O período normalmente estabelecido de resposta a *queries* é de 5 dias.

Relativamente às atividades relacionadas com o preenchimento de e-CRFs, também tive a oportunidade de auxiliar na preparação de uma análise interina e um fecho de base de dados – *Data Base Lock* (DBL). A preparação destas fases implica que todos os dados de todos os participantes do estudo estejam inseridos e que todas as *queries* estejam respondidas.

Em relação à notificação de eventos adversos e eventos adversos graves – *Serious Adverse Events* (SAEs) – auxiliei na notificação de vários AEs, mas não tive oportunidade de acompanhar na de SAEs, uma vez que durante o período em que estive a estagiar, isto não aconteceu em nenhum ensaio clínico que eu estivesse a acompanhar.

- Envio de amostras biológicas: alguns ensaios clínicos com os quais tive contacto requeriam, por protocolo, que fossem enviadas amostras biológicas (blocos tumorais) para outro local. Tive oportunidade de acompanhar a realização desta tarefa, uma vez que faz parte das funções do coordenador e que consiste em:

- Fazer uma requisição de bloco ao serviço de Anatomia Patológica;
- Receber a amostra na UIC por parte do serviço de Anatomia Patológica;
- Organizar o *kit* e embalar a amostra de acordo com as instruções;
- Contactar o transportador que entrega a amostra biológica no laboratório central e registar o número de referência da mesma.

- **Outras atividades realizadas após as visitas:** cada doente que está inserido num ensaio clínico tem o seu próprio dossiê, que está sempre guardado na UIC (à exceção de quando há visitas de monitorização) e que contém todos os documentos do doente relacionados com o estudo desde o momento em que assina o FCI. Após a visita do doente, é necessário arquivar os documentos que advieram dessa visita (cópia da prescrição e da carta para a farmácia, requisições, questionários em papel, entre outros), tarefa que acompanhei várias vezes e que é muito importante, uma vez que permite que haja organização e conhecimento de onde ir buscar a informação sempre que for necessário.

- **Fim de tratamento:** o participante pode terminar o tratamento por protocolo ou por apresentar algum critério para descontinuar. Em ambos os casos, é marcada uma visita de fim de tratamento em que o investigador regista a informação requerida pelo protocolo e avalia o estado do doente e as potenciais opções de tratamento. Existem várias razões que podem levar ao fim do tratamento:

- o tratamento ter sido feito até ao fim, segundo o protocolo;
- por decisão do investigador, por questões de segurança ou falta de eficácia;
- progressão de doença;
- toxicidade inaceitável resultante do(s) medicamento(s) ou de procedimentos do estudo;
- não cumprimento do protocolo;
- gravidez;
- retirada do consentimento.

Quando o participante descontinua o tratamento, esta informação é inserida, pelo coordenador do estudo, no e-CRF e no sistema IWRS, que emite uma confirmação desta operação via fax ou email, e é também comunicada ao promotor e monitor do estudo.

Ao longo do estágio, alguns doentes descontinuaram o tratamento por progressão de doença e por retirada do consentimento, nomeadamente quando a pandemia de COVID-19 começou a condicionar algumas atividades.

3.2.4.5. Visitas de Monitorização

As visitas de monitorização são essenciais em qualquer ensaio clínico, uma vez que permitem verificar a progressão do estudo, através dos documentos fonte, fazendo a ponte entre o centro de ensaio e o promotor. O promotor delega o monitor do estudo para a realização destas visitas, que tem os conhecimentos adequados e que é devidamente treinado para o efeito. Os principais objetivos destas visitas são verificar que [35]:

- Os direitos e o bem-estar dos participantes estão protegidos;
- Os dados reportados estão corretos, completos e em concordância com os documentos fonte;
- Estão a ser seguidos os documentos essenciais, como o protocolo, requisitos regulamentares e as BPC.

Durante o meu período de estágio, participei em várias visitas de monitorização, exclusivamente da clínica de patologia da Onco-Hematologia, sempre acompanhada da coordenadora do estudo. Para a preparação destas visitas, primeiramente é necessário agendar com o monitor a data que melhor se adequa à disponibilidade de ambos. A UIC tem um calendário mensal de visitas de monitorização em que cada dia tem à disposição as 6 salas de monitorização existentes na unidade e no qual os coordenadores agendam a visita correspondente indicando o nome do monitor e o estudo para o qual vem fazer a visita. De seguida, é necessário preparar e organizar toda a documentação do estudo (dossiês, processos clínicos dos doentes e ISF), e assegurar que o e-CRF está tão completo quanto possível e que as *queries* estão respondidas.

No dia da visita, as assistentes operacionais preparam a sala de monitorização com todos os dossiês e processos correspondentes ao estudo que será monitorizado. Durante a visita, o monitor tem o seu tempo para verificar os documentos e posteriormente o coordenador junta-se a ele para esclarecer qualquer dúvida que tenha surgido tanto da parte do monitor ao rever os documentos, como da parte do coordenador a preencher o e-CRF ou a responder a alguma *query* que tenha surgido. Idealmente, sempre que é possível, o IP também participa na visita.

Posteriormente à visita, o monitor envia ao coordenador do estudo uma carta de *follow-up* com a descrição de alguns aspetos que possam estar em falta ou necessitem de ser corrigidos. Esta carta é muito útil, uma vez que é um guia para resolver questões pendentes.

3.2.5. Conclusão de um Ensaio Clínico

3.2.5.1. Visita de Encerramento

A visita de encerramento – *Closeout Visit* (COV) – ocorre quando o último doente completa a última visita do estudo ou quando já não existem doentes em estudo, quer por retirada do consentimento ou morte. Durante o meu período de estágio não tive oportunidade de participar numa COV, mas os membros da UIC partilharam comigo como se processa.

Inicialmente, o monitor notifica o centro de ensaio sobre a intenção de terminar o estudo. Posteriormente, o Gestor de Boas Práticas Clínicas e Qualidade da UIC revê se todos os atos financeiros estão regularizados para permitir que a visita seja realizada. Se assim for, é agendada uma visita entre o monitor, coordenador e investigador principal do estudo em que o monitor revê a documentação para garantir que está completa e bem organizada e os três intervenientes confirmam, através da assinatura de um documento, que não existem questões pendentes nesse estudo e que este pode ser concluído.

3.2.5.2. Arquivo de Documentos

Os documentos essenciais aos ensaios clínicos devem ser armazenados por um período mínimo de 5 anos após a sua conclusão. No entanto, caso seja determinado pelo INFARMED ou CNPD, ou por acordo entre o promotor e o investigador, este período pode ser alargado. O arquivo destes documentos deve estar organizado de modo a permitir a sua imediata disponibilidade e acesso no caso de serem requeridos pelas autoridades competentes. Os processos clínicos dos doentes que participaram em ensaios clínicos devem ser conservados durante o período de tempo previsto na lei e durante o prazo máximo previsto pela

instituição [30]. No IPO-Porto este período normalmente é de 15 anos [48]. Durante o estágio tive oportunidade de fazer uma visita ao “arquivo morto” da UIC, onde estão conservados todos os documentos de ensaios clínicos que já terminaram.

Discussão

A realização deste estágio permitiu-me obter uma visão mais abrangente acerca dos ensaios clínicos em todas as suas fases, nomeadamente na área da oncologia. As tarefas que realizei basearam-se maioritariamente na condução de ensaios clínicos e ao longo deste processo de aprendizagem enfrentei alguns desafios e desenvolvi estratégias para combater as adversidades com o objetivo final de adquirir experiência na área da coordenação de ensaios clínicos.

A minha passagem pelo IPO-Porto foi mais curta do que o expectável uma vez que, devido a questões burocráticas, o meu estágio só iniciou em fevereiro e devido à pandemia de COVID-19, ficou suspenso em março. Durante o período de confinamento, os colaboradores da UIC foram divididos em duas equipas de forma a estar sempre pelo menos um representante de cada clínica no centro, e começaram a trabalhar em regime de teletrabalho parcial, isto é, cada equipa ia ao IPO-Porto num dia e no dia seguinte trabalhava a partir de casa, e assim sucessivamente até 18 maio 2020. Em junho, após reunidas as condições para poder retomar o meu estágio, voltei ao IPO-Porto, tendo terminado em agosto. O maior desafio que enfrentei, tendo em mente que o meu período de estágio iria ser bastante reduzido, foi assimilar o máximo de conhecimento e adquirir o máximo de experiência possíveis, o que foi facilmente superado, uma vez que estive rodeada de profissionais excecionais, que me integraram rapidamente, com imensa vontade de ensinar e com enorme disponibilidade para esclarecer todas as minhas dúvidas, o que durante este curto período de tempo me fez sentir como parte da equipa.

Como referido anteriormente, a UIC foi criada em 2006 e atualmente apresenta uma equipa bastante multidisciplinar, organizada e estruturada e cada profissional tem as suas tarefas bem definidas. Com o crescente aumento de ensaios clínicos a serem realizados no IPO-Porto, houve a necessidade da existência de CTAs para cada uma das clínicas de patologia existentes no IPO-Porto. Devido à presença destes elementos na UIC, não acompanhei tão de perto algumas tarefas que são usualmente atribuídas aos coordenadores dos estudos, nomeadamente o contacto mais frequente com os doentes, o apoio no preenchimento dos questionários, a gestão das despesas dos doentes e as marcações de transportes ou outros serviços necessários. Apesar de não ter seguido algumas dessas tarefas, não

considero que seja uma limitação para a minha atividade profissional, uma vez que são tarefas que facilmente se encaixam na rotina de um ensaio se assim tiver essa necessidade.

As atividades que realizei e acompanhei no meu estágio envolveram a obtenção de conhecimento em diversas áreas e a realização de tarefas mais específicas. Ao longo do meu percurso académico fui tendo a percepção de que o cumprimento das Boas Práticas Clínicas é fundamental para o sucesso da investigação clínica, garantindo que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes são assegurados. O treino em BPC que fiz inicialmente foi essencial para a condução das minhas atividades como coordenadora de ensaios clínicos ao longo do meu estágio. Adicionalmente, foram-me sendo apresentados os diversos sistemas eletrónicos de registo de dados e fui-me familiarizando com as características, simbologia e gestão de cada um, o que me permitiu sentir mais confiança caso um dia me depare com estes sistemas no futuro. Ao observar estes sistemas e ao contactar com os processos clínicos dos doentes fui tendo necessidade de compreender melhor os conceitos e os sistemas de classificação utilizados nos protocolos dos ensaios clínicos em oncologia que são diariamente utilizados pelos profissionais de saúde. Adicionalmente, considero que obtive um maior conhecimento acerca das doenças oncológicas, inclusivamente sobre o diagnóstico, métodos de avaliação e terapêuticas utilizadas.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar 19 ensaios clínicos de três clínicas de patologia diferentes: Pulmão, Pediatria e Onco-Hematologia. O facto de ter acompanhado estudos de diferentes clínicas permitiu-me ter uma visão mais abrangente acerca dos protocolos oncológicos que existem para diversas indicações terapêuticas. A minha contribuição foi mais intensa na clínica da Onco-Hematologia e, de acordo com a minha experiência, considero que os protocolos para esta clínica são os que apresentam uma maior complexidade.

Relativamente às atividades que acompanhei nas três fases dos ensaios clínicos (início, condução e conclusão), a fase na qual assisti a um maior número de tarefas foi na condução dos estudos. Esta fase é bastante complexa e desafiante, uma vez que para cada ensaio clínico existe uma equipa de investigação constituída por diferentes profissionais com maneiras de trabalhar e

de organização distintas. Consequentemente, é necessário haver adaptação, organização e trabalho de equipa entre os diferentes intervenientes. As visitas de *screening*, randomização e visitas ao longo do estudo necessitam de ser cuidadosamente agendadas e preparadas, garantindo a disponibilidade dos profissionais e serviços necessários à sua realização. A recolha e a verificação dos dados ao longo do estudo deve ser feita criteriosamente, uma vez que todos os dados relacionados com o doente devem ser registados. Quando os dados não são registados corretamente ou existe algum dado em falta, estas situações são listadas e são pedidas as respetivas correções ao responsável pelo registo dos dados em questão. Posteriormente, devem ser arquivados adequadamente todos os documentos nos respetivos dossiês de modo a assegurar a proteção dos mesmos e a permitir a sua utilização sempre que necessário. Na introdução de dados no e-CRF, nas visitas de monitorização e nas auditorias esta tarefa torna-se bastante útil.

O tratamento dos doentes dos ensaios clínicos nos quais participei podia ser realizado de três maneiras distintas: administração oral, administração intravenosa no Hospital de Dia e administração intravenosa com hospitalização. A administração mais simples de registar no e-CRF é a que envolve medicação oral e, por contraste, a mais complexa, que causa maior desconforto para o doente e que necessita de mais dados a serem reportados é a que envolve medicação intravenosa, especialmente a que requer a hospitalização. Contrariamente, no que toca a discrepâncias são bastante mais frequentes na toma da medicação oral em casa pelo doente. Um exemplo de um ensaio clínico que acompanhei e que envolvia a hospitalização dos participantes foi um ensaio pediátrico. Neste tipo de estudos, os dados são particularmente difíceis de inserir, uma vez que o processo clínico dos participantes é atualizado várias vezes ao dia e a informação pode tornar-se muito extensa. Uma das estratégias adotadas nestas situações foi compilar toda informação reportada e compará-la com os dados que já tinham sido reportados anteriormente, de modo a reduzir as discrepâncias e as duplicações. Caso fosse necessário, era pedida uma clarificação ao responsável pelo registo dos dados.

Ao longo do meu estágio tive oportunidade de perceber os diversos tipos de relações profissionais estabelecidas com o coordenador de estudos e a importância

de cada uma delas. A relação com o participante é muito importante em todos os estudos de todas as patologias, mas deve ser tida especial atenção com doentes oncológicos, uma vez que estão numa fase muito sensível das suas vidas e, consequentemente, o coordenador deve ter essa sensibilidade no contacto com cada doente. Adicionalmente, o coordenador pode ajudar no caso de surgir qualquer dúvida ao participante, sendo um dos seus principais pontos de contacto durante o estudo. Para além dos participantes, é muito importante manter uma boa relação com a restante equipa de investigação, especialmente com os investigadores porque é um enorme contributo para o sucesso do estudo. No contexto do trabalho com profissionais de outras instituições, considero que a relação entre o coordenador e o monitor do estudo é fundamental para a obtenção de resultados de qualidade e em concordância com as BPC, nomeadamente no preenchimento do CRF, em que tem de haver um grande espírito de entreajuda. Resumidamente, o espírito de equipa e de cooperação entre todos os intervenientes do estudo são fatores determinantes para o sucesso da investigação.

No que diz respeito às populações vulneráveis, que incluem os doentes oncológicos, idosos e crianças que participaram em ensaios clínicos do IPO-Porto, identifiquei algumas dificuldades, nomeadamente com participantes idosos ou mais desfavorecidos educacionalmente na assinatura dos consentimentos informados, pois alguns tinham alguma dificuldade em escrever o nome corretamente. Nestes casos tinha de estar escrito que o participante em questão tinha estas mesmas dificuldades. Relativamente à população pediátrica, tinha de estar bem explícito que ambos os progenitores concordavam com a participação da criança e que esta assentia a sua participação. Num dos ensaios em pediatria no qual participei, um dos progenitores de um dos participantes era ausente e, neste caso, essa informação tinha de estar bem expressa.

Esta experiência teve bastantes aspetos positivos, mas também alguns negativos. Relativamente aos aspetos positivos, permitiu-me aprender a estabelecer prioridades e a saber lidar com as adversidades e consequentemente a definir estratégias para as ultrapassar. Adicionalmente, permitiu-me desenvolver aptidões técnicas e interpessoais, assim como a adquirir experiência na função de coordenadora de ensaios clínicos. Quanto aos aspetos negativos, senti algumas dificuldades nomeadamente a lidar com situações inesperadas como a falha de

sistemas eletrónicos ou situações esporádicas com os participantes. A maneira que tive de ultrapassar estas situações foi compreender o que fazer para resolver o problema através da comunicação com outros membros da equipa de investigação e a consciência de como agir dependendo da situação. Gostava de ter tido mais experiência em visitas de início (uma vez que apenas tive oportunidade de presenciar uma e considero que é uma visita que se torna bastante útil ao longo da condução dos estudos e que me teria facilitado a compreensão de muitos deles) e de encerramento, a qual não tive oportunidade de presenciar, no entanto, compreendo que foi o possível ao longo do meu período de estágio. Gostaria também de ter tido um maior contacto com os participantes, perceber as suas expectativas, dúvidas e receios. Durante o meu estágio também não tive oportunidade de colaborar em estudos observacionais e experienciar, na prática as diferenças entre os ensaios clínicos e os estudos observacionais.

Relativamente aos objetivos que defini para este estágio, mencionados na secção 1.2, concluo que cumpri todos os objetivos primários, mas houve algumas lacunas no cumprimento dos objetivos secundários, nomeadamente na aquisição de autonomia no desempenho das tarefas diárias (o estágio foi num período de tempo reduzido e não houve oportunidade para ter autonomia em todas as tarefas) e na preparação e condução de uma auditoria, uma vez que não existiu nenhuma durante o período em que estive no IPO-Porto. Apesar de não ter conseguido cumprir com todos os objetivos, considero que o balanço foi bastante positivo e que as minhas expectativas foram alcançadas.

No que diz respeito à investigação clínica em oncologia e à sua evolução ao longo dos anos, podemos constatar que tem progredido em vários aspetos, mas Portugal ainda está muito longe dos níveis de outros países [13], o que para mim se torna incompreensível, porque esta experiência permitiu-me apurar que existem profissionais extremamente capazes e dedicados e instituições com excelentes condições para elevar a qualidade e quantidade da investigação clínica realizada a nível nacional. Percebi que o IPO-Porto tem uma unidade de investigação clínica bem estabelecida e que os profissionais que estão envolvidos contribuem bastante para o seu sucesso no que diz respeito ao número de ensaios clínicos e doentes recrutados que têm vindo a aumentar e que são o reflexo da enorme motivação, interesse e devoção de uma equipa constituída por diferente elementos com os

objetivos comuns de melhorar os cuidados de saúde dos doentes e contribuir para o aumento do nível da investigação clínica em Portugal.

Resumindo, os conhecimentos que adquiri ao longo do meu percurso académico permitiram-me obter a motivação para transpô-los para a prática da investigação clínica e foram-me bastante úteis para uma melhor compreensão e execução das atividades relacionadas com a coordenação de ensaios clínicos. Adicionalmente permitiu-me confirmar que quero fazer parte do processo de promover e enaltecer a investigação clínica em Portugal.

Conclusão

Este estágio permitiu-me consolidar os conhecimentos teóricos que obtive ao longo da Licenciatura e do Mestrado, complementá-los com a experiência na prática e forneceu-me aptidões essenciais para o bom desempenho das atividades como coordenadora de ensaios clínicos.

Durante este estágio consegui compreender o papel do coordenador de estudos na condução de ensaios clínicos e da sua importância na gestão e organização de todos os processos e como ponto de contacto entre os diversos intervenientes dos ensaios clínicos. O coordenador tem um papel bastante ativo na garantia do cumprimento do protocolo e das BPC, na resolução de problemas e na notificação e arquivo apropriados dos dados relacionados com os estudos, sendo o seu desempenho fulcral para o sucesso dos mesmos. O dia de um coordenador nunca é rotineiro, uma vez que surgem frequentemente situações inesperadas e só são possíveis de superar com um excelente sentido de organização, de gestão de tempo, de estabelecimento de prioridades e aptidões para uma boa comunicação.

Ao longo do meu período de estágio fui-me tornando mais independente na realização das tarefas o que permitiu enfrentar alguns desafios e aprender a superá-los. Isto tornou-se possível porque estive inserida numa equipa sempre pronta a ajudar, a ensinar e a esclarecer qualquer dúvida que fosse surgindo.

Para concluir, considero que esta experiência foi bastante enriquecedora, ajudou-me a desenvolver aptidões no âmbito da organização e da comunicação e fez-me crescer não só a nível profissional como pessoal. Este estágio permitiu-me sentir capaz de iniciar a minha carreira profissional em investigação clínica e ter a consciência de que, no futuro, quero ter novas experiências, crescer como profissional nesta área e contribuir para a qualidade da investigação clínica.

Referências

- [1] “História - IPO-PORTO.” [Online]. Available: <http://www.ipoport.pt/nos-ipo/institucional/historia/>. [Accessed: 03-Jun-2020].
- [2] “Valores e Missão - IPO-PORTO.” [Online]. Available: <http://www.ipoport.pt/nos-ipo/institucional/missao-valores-e-objetivos/>. [Accessed: 11-Mar-2020].
- [3] “Centro de Investigação - IPO-PORTO.” [Online]. Available: <http://www.ipoport.pt/eu-profissional/investigacao/centro-de-investigacao/>. [Accessed: 11-Mar-2020].
- [4] Unidade de Investigação Clínica, “Regulamento Interno da Unidade de Investigação Clínica,” 2013.
- [5] I. Carvalho, “História e Organização da UIC. Comunicação Pessoal,” 2020.
- [6] “Unidade de Investigação Clínica - IPO-PORTO.” [Online]. Available: <http://www.ipoport.pt/ensino-investigacao/unidade-de-investigacao-clinica-2/>. [Accessed: 11-Mar-2020].
- [7] Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia, “Regulamento (UE) nº 536/2014 de 16 de abril de 2014,” *J. Of. das Comunidades Eur.*, vol. L158, no. 4, pp. 1–79, 2014.
- [8] L. M. Friedman, C. D. Furberg, and D. L. Demets, *Fundamentals of clinical trials*. 2010.
- [9] Unidade de Investigação Clínica, “Estado do Ensaio Clínicos.”
- [10] H. Kong and S. West, “Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial,” 2013.
- [11] “Cancer.” [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. [Accessed: 05-Oct-2020].
- [12] A. Vaz-Carneiro, R. da Luz, M. Borges, and J. Costa, “Primary and secondary outcomes in oncology clinical trials: Definitions and uses,” *Acta Med. Port.*, vol. 27, no. 4, pp. 498–502, 2014, doi: 10.20344/amp.5286.
- [13] “Ensaio clínicos em Portugal,” 2019.
- [14] “Estatísticas de avaliação de ensaios clínicos pelo Infarmed - INFARMED, I.P.” [Online]. Available: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/estatisticas>. [Accessed: 04-Oct-2020].
- [15] Diário da República, “Lei 53/2017 Cria e regula o Registo Oncológico Nacional,” *Diário da República*, 1.a série, pp. 3739–3743, 2017.
- [16] “RON.” [Online]. Available: <https://ron.min-saude.pt/pt/>. [Accessed: 06-Oct-2020].
- [17] B. Kästner *et al.*, “Clinical research in vulnerable populations: Variability and focus of institutional review boards’ responses,” *PLoS One*, vol. 10, no. 8, pp. 1–8, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0135997.
- [18] International Conference on Harmonisation, “Studies in Support of Special Populations: Geriatrics E7,” *Eur. Med. Agency*, no. November 1994, pp. 3–5, 2006.
- [19] ICH International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, “E11 (R1) Addendum to E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population,” *Effic. Guidel.*, vol. 18, no. August, 2017.
- [20] E. M. Agency, “General considerations for clinical trials,” *Good Clin. Pract. J.*, vol. 4, no. 4, pp. 25–32, 1997.
- [21] “What Are Cancer Clinical Trials? - National Cancer Institute.” [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/what-are-trials>. [Accessed: 06-Oct-2020].
- [22] “TNM - Centro de Terminologias Clínicas.” [Online]. Available: <https://www.ctc.min->

saude.pt/2018/11/13/tnm/. [Accessed: 06-Oct-2020].

- [23] M. Machado, A. Correia, L. M. Falcão, L. Pinto, and R. Resumo, “Linfoma de Hodgkin – Conceitos actuais Hodgkin’s lymphoma – an update,” *207 Med. Interna*, vol. 11, no. 4, pp. 207–215, 2004.
- [24] E. M. Agency, “Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Table of contents,” vol. 44, no. September 2017, 2018.
- [25] IQVIA Institute for Human Data Science, “Global Oncology Trends 2019,” *Glob. Oncol. Trends*, no. June, p. 2, 2019.
- [26] S. Kilickap, U. Demirci, N. Karadurmus, M. Dogan, B. Akinci, and M. A. N. Sendur, “Endpoints in oncology clinical trials,” *J. B.U.ON.*, vol. 23, no. Suppl 1, pp. 1–6, 2018.
- [27] D. Machin, S. Day, and S. Green, *Textbook of Clinical Trials: Second Edition*. 2007.
- [28] “Legislação nacional aplicável - INFARMED, I.P.” [Online]. Available: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/legislacao_nacional-aplicavel. [Accessed: 28-Sep-2020].
- [29] LEI n.º 21/2014, “D.R. 1ª Série nº 75 , Lei da investigação clínica,” p. pags. 2450-2465, 2014.
- [30] C. Decreto-lei, P. Europeu, P. Europeu, and N. Ich, “Decreto-Lei n.º 102/2007, de 2 de Abril,” 2007.
- [31] Governo da República Portuguesa, “Lei n.º 59/2019,” pp. 5688–5724, 2019.
- [32] “Ensaaios clínicos - INFARMED, I.P.” [Online]. Available: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos>. [Accessed: 28-Sep-2020].
- [33] “EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines | Public Health.” [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en#fragment1. [Accessed: 28-Sep-2020].
- [34] “ICH Official web site : ICH.” [Online]. Available: <https://www.ich.org/>. [Accessed: 25-Sep-2020].
- [35] European Medicines Agency (EMA), “Guideline Good Clinical Practice E6(R2),” vol. 6, no. December 2016, pp. 1–68, 2018.
- [36] “Cancer Staging - National Cancer Institute.” [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>. [Accessed: 28-Sep-2020].
- [37] M. Viamonte and R. E. Johnson, “Report of the Committee on Hodgkin’s Disease Staging Procedures,” *Cancer Res.*, vol. 31, no. 11, pp. 1862–1863, 1994.
- [38] I. Lorand-Metze, L. Niero-Melo, R. Buzzini, and W. M. Bernardo, “Part 2: Myelodysplastic syndromes – classification systems,” *Hematol. Transfus. Cell Ther.*, vol. 40, no. 3, pp. 262–266, 2018, doi: 10.1016/j.htct.2018.05.005.
- [39] G. Filonzi *et al.*, “A comparison of different staging systems for multiple myeloma: Can the mri pattern play a prognostic role?,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 209, no. 1, pp. 152–158, 2017, doi: 10.2214/AJR.16.17219.
- [40] S. Risk, H. Risk, and R. Stage, “Revised Internati onal Staging System for Multi ple Myeloma *,” no. 1, pp. 2–3, 2015.
- [41] “ECOG Performance Status - ECOG-ACRIN.” [Online]. Available: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>. [Accessed: 29-Sep-2020].
- [42] D. Christianson and D. Rizzo, “Provision of Karnofsky performance score (KPS) versus ECOG performance score (ECOG PS) to CIBMTR,” *Forms Man. Append. L- Karnofsky/Lansky Perform. Status*, pp. 1–5, 2009.

- [43] "Karnofsky Performance Status Scale: Karnofsky Performance Status Scale." [Online]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/2172510-overview>. [Accessed: 29-Sep-2020].
- [44] Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP), "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0 [5x7]," *Cancer Ther. Eval. Progr.*, p. 155, 2017.
- [45] "Investigator Meeting (IM) in Clinical Trials | JLI Blog." [Online]. Available: <https://www.jli.edu.in/blog/investigator-meeting-im-in-clinical-trials/>. [Accessed: 30-Sep-2020].
- [46] "Clinical Trial Randomization - National Cancer Institute." [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/what-are-trials/randomization/clinical-trial-randomization-infographic>. [Accessed: 01-Oct-2020].
- [47] "Ana Luísa Oliveira de Simas Relatório de estágio: Coordenação de Ensaios Clínicos em Oncologia," 2014.
- [48] I. Carvalho, "Comunicação Pessoal," 2020.

Anexo A – Declaração da Instituição



DECLARAÇÃO

Para os devidos efeitos, declara-se que a aluna **Maria João Gordo de Jesus** realizou um estágio curricular na Unidade de Investigação Clínica do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE, que incluiu atividades no âmbito da Coordenação de Ensaios Clínicos. O estágio decorreu entre o dia 10 de fevereiro de 2020 até ao dia 28 de agosto de 2020, perfazendo um total de 532 horas.

Porto, 4 de Fevereiro de 2021

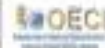
Dr. José Dinis

Dr. José Dinis

Coordenador da Unidade de Investigação Clínica



SNS SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



Anexo B – Parecer da Orientadora



PARECER

No âmbito curso do 2.º Ciclo de Estudos conducente ao grau de Mestre em Gestão de Investigação Clínica, Mestrado que resulte da colaboração entre a Universidade NOVA de Lisboa (Nova Medical School | Faculdade de Ciências Médicas (NMS | FCM), NOVA Information Management School, Escola Nacional de Saúde Pública) e a Universidade de Aveiro, e na categoria de Orientadora, venho por este meio declarar que o Relatório de Estágio, intitulado "Investigação Clínica em Oncologia" e realizado pela aluna Maria João Gordo de Jesus, se encontra finalizado, reunindo as condições para ser apreciado e defendido.


O Orientador

Data



Autorizado por: Maria Teresa
Fernandes/Orientadora
Identificação: 905442797
Data: 19/11/2019 às 13:04:50

Anexo C – Certificado de Boas Práticas Clínicas



TransCelerate
BIOPHARMA INC.
ACCELERATING THE DEVELOPMENT OF NEW DRUGS

Investigator Site Personnel ICH GCP Training Certificate

Roche/Genentech certifies that Maria Jesus **has**

Name of Trainee

completed Good Clinical Practice training meeting "Minimum Criteria for ICH E6 GCP Investigator Site Personnel Training*," identified by TransCelerate BioPharma, Inc., entitled

Good Clinical Practice (Investigator Version), version #2.1 on 14 FEB 2020

Date (dd-MON-YYYY)

This certificate reflects that Sponsor, not TransCelerate BioPharma, certifies that an investigator and/or trainee has completed training meeting the Minimum Criteria to facilitate mutual recognition of site training and qualification. This is not a legal document, and does not certify compliance with any applicable laws or regulations. A list of GCP Training Solutions meeting the minimum criteria is maintained on TransCelerate's website <https://transceleratebio.harmoninc.com>.

*TransCelerate BioPharma, Inc. Operating Principles for ICH GCP Investigator Training

7 February 2013, version 1.1